Aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Röntgendiagnostik
(Direktor: Prof. Dr. Friedhelm Heß)
im Radiologiezentrum der Philipps-Universität Marburg
(Direktoren: Prof. Dr. Dr. E. Graul und Prof. Dr. F. Heß)

Über den Einfluß von Röntgenstrahlen auf den Catecholamingehalt des Herzmuskels

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Bernd Saurbier
aus Münster/Westf.

Marburg 1977

1978

Fotodruck Symon und Wagner OHG · 355 Marburg/Lahn · Biegenstr. 5

Aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Röntgendiagnostik
(Direktor: Prof. Dr. Friedhelm Heß)
im Radiologiezentrum der Philipps-Universität Marburg
(Direktoren: Prof. Dr. Dr. E. Graul und Prof. Dr. F. Heß)

Über den Einfluß von Röntgenstrahlen auf den Catecholamingehalt des Herzmuskels

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Bernd Saurbier
aus Münster/Westf.

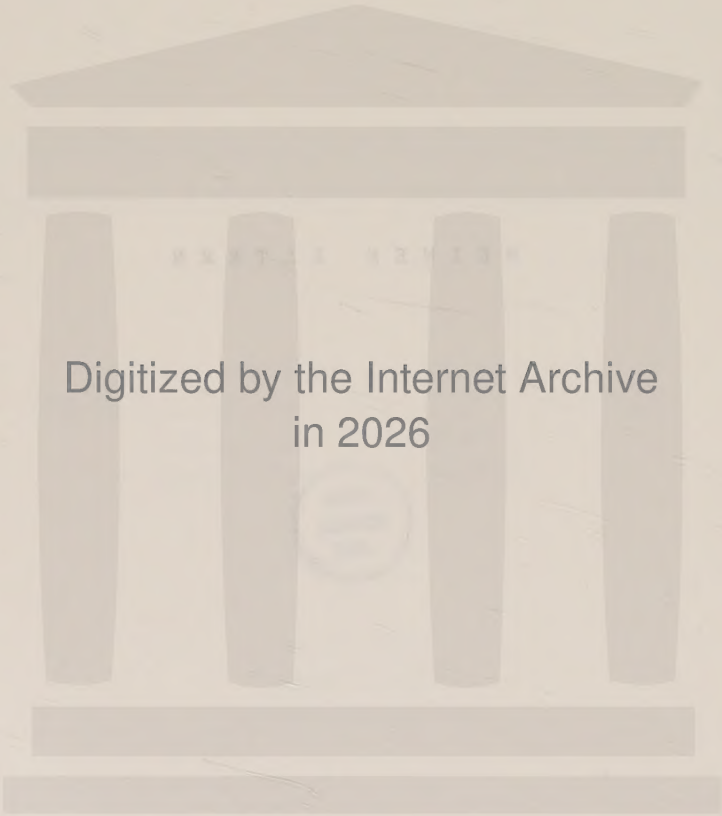
Marburg 1977

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Vom Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg
als Dissertation angenommen am: 15.12. 1978

Dekan: Prof.Dr. Friedrich Neurath
Referent: Prof.Dr. F. Hess
Correferent: Priv.Doz. Dr.med. R. Prignitz

MEINEN ELTERN



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546006_0056

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
I.	EINLEITUNG	2
	A. Bedeutung des Noradrenalins, Adrenalins, der Monoaminooxidase (MAO) und der Catechol-o-methyl-Transferase in der Muskelzelle,	
	1. unter normalen physiologischen Bedingungen	2
	2. unter pathologischen und experimentell erzeugten Veränderungen	10
	B. Strahlenbedingte Veränderungen des Stoffwechsels und der Elektrolyte am Herzmuskel	15
II.	METHODE	
	A. Bestrahlung	18
	B. Noradrenalin- und Adrenalinbestimmung	20
	C. Monoaminooxidase	25
	D. Chemischer Ablauf	29
III.	ERGEBNISSE UND TABELLEN	35
IV.	DISKUSSION	
	A. Morphologische strahlenbedingte Veränderungen	42
	B. Strahlenbedingte Veränderungen der Catecholamine an anderen Organen	45
	C. Eigene Befunde	48
V.	ZUSAMMENFASSUNG	52
	LITERATUR	53

EINLEITUNG

A: Bedeutung des Noradrenalins, des Adrenalins, der Monoaminoxidase (MAO) und der Catechol-o-methyl-Transferase in der Muskelzelle.

1... unter normalen physiologischen Bedingungen.

Adrenalin, (ad = bei, renes = Niere) ist ein Derivat des Brenzkatechins, dessen erste reine Darstellung 1901 durch Tokamine und Aldrich gelang, 1904 wurde Adrenalin erstmals synthetisch von Stolz und Dakin hergestellt und bekam den Namen Epinephrin, der sich bis heute im englischen Schrifttum gehalten hat. Chemisch ist Adrenalin ein 3,4-Dihydroxy- phenyl- äthanol-methylamin,

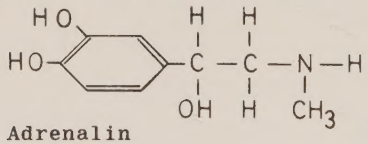


Abb. 1 Adrenalin

das im chromaffinen Gewebe des Nebennierenmarkes und in den Paraganglien des Sympathikus gebildet wird. Die Ausschüttung aus dem Nebennierenmark (NNM) geschieht durch Impulse der Nervi splanchnici. Adrenalin und seine Vorstufe, das Noradrenalin, sind leicht oxidierbare ortho - Diphenole. Auf diese Tatsache ist die histochemische Reaktion des chromaffinen Gewebes zurückzuführen (Karlson 36). Ein Oxidationsprodukt des Adrenalins, das selbst sehr unbeständig ist, und daher nur eine sehr kurze Wirkdauer besitzt, ist das Adrenochrom, das nach Meyerhoff die Milchsäure- und Bernsteinsäuredehydrogenase aktivieren soll.

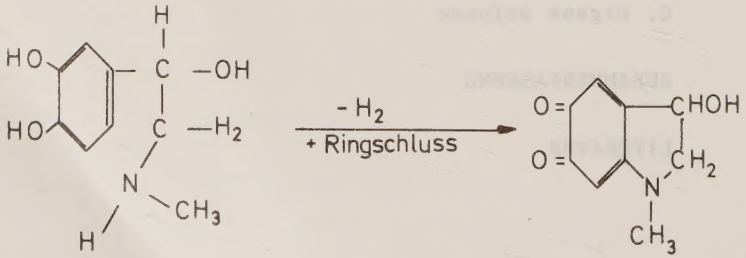


Abb. 2 Bildung von Adrenochrom

Dem Noradrenalin (Nor = Stickstoff ohne Rest) fehlt als chemisches Unterscheidungsmerkmal, die CH_3 Gruppe am Stickstoff.

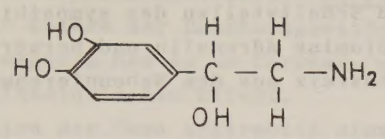


Abb. 3 Noradrenalin

Bildungsorte sind ebenfalls chromaffine Zellen und -Gewebe. Außerdem wird es noch auf enzymatischem Wege in den sympathischen Nervenendigungen aus der Aminosäure Tyrosin synthetisiert. Als Speicherorte fungieren spezielle Zellorganellen, die Speichergranula.
In den sympathischen Nervenendigungen fehlt die N-Methyltransferase. Das ist die biochemische Erklärung, warum nur Noradrenalin und kein Adrenalin als Überträgersubstanz an den adrenergen Synapsen wirkt (Mutschler, 48).

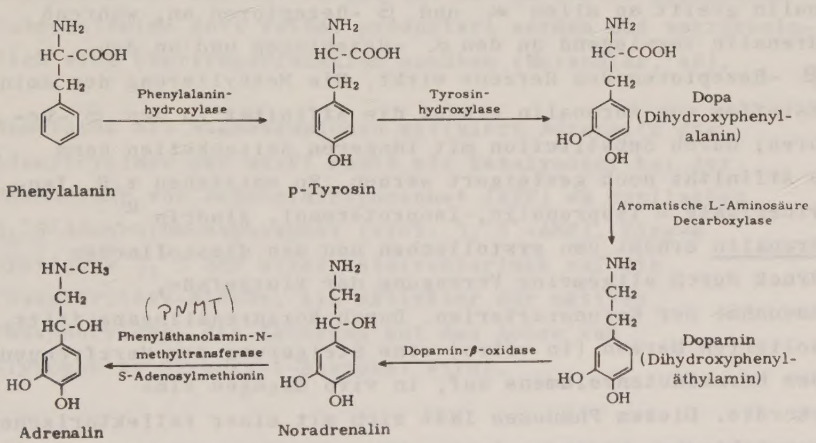


Abb. 4 Biosynthese der Catecholamine (Ganong,2. Aufl. 1972, 25)

Zur Reizleitung stehen nun zwei Systeme, das Sympathische und das Parasympathische zur Verfügung. Während im parasympathischen System Acetylcholin als Transmittersubstanz fungiert, erfolgt die Reizleitung in den Schaltstellen des sympathischen Systems mit Hilfe der Catecholamine Adrenalin und Noradrenalin. Sie werden durch Sympathikusreiz aus dem Nebennierenmark ausgeschüttet.
Wenn eine Erregung an die sympathische Nervenendigung gelangt, wird zuerst sogenanntes schnellverfügbares Noradrenalin, das in den benachbarten Granula gespeichert ist, freigesetzt, und es gelangt somit in den synaptischen Spalt. Ein Teil löst hierauf eine Rezeptorerregung aus, der Rest wird vor Erreichen des Rezeptors bereits rückresorbiert. Über eine Sympathikusreizung wird aus dem Nebennierenmark ein Gemisch von Noradrenalin und Adrenalin freigesetzt und in die Blutbahn abgegeben.

Einige Bemerkungen über die pharmakologische Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin.

Adrenalin greift an allen α und β -Rezeptoren an, während Noradrenalin vorwiegend an den α -Rezeptoren und an den β -Rezeptoren des Herzens wirkt. Die Methylierung des Aminostickstoffes von Adrenalin erhöht die Affinität zu den β -Rezeptoren; durch Substitution mit längeren Seitenketten kann diese Affinität noch gesteigert werden. So entstehen z.B. Isopropylderivate = Isoprenalin, Isoproterenol, Aludrin ^{R}.
Noradrenalin erhöht den systolischen und den diastolischen Blutdruck durch allgemeine Verengung der Blutgefäße, mit Ausnahme der Koronararterien. Durch Noradrenalingabe tritt am isolierten Herzen (in vitro) eine Steigerung der Herzfrequenz und des Herzminutenvolumens auf, in vivo dagegen eine Bradykardie. Dieses Phänomen läßt sich mit einer reflektorischen parasympathischen Gegenregulation über den Nervus vagus erklären, die sich durch Atropingaben ausschalten läßt.
Auf die β-Rezeptoren der glatten Muskulatur von Darm und Bronchialsystem hat Noradrenalin nur eine sehr schwache Wirkung.

Auch ist der Einfluß auf O_2-Verbrauch und Erhöhung des Blutzuckerspiegels sehr gering.
In physiologischen Dosen kontrahiert Adrenalin die kleinen Hautgefäße, die Gefäße der Baucheingeweide und die Schleimhäute, dagegen hat es an Coronar- und Skelettmuskelgefäßen einen dilatatorischen Effekt.
Durch Kontraktion der Vasa efferentia nimmt die Nierendurchblutung ab. Die Menge des Glomerulumfiltrates bleibt trotzdem konstant, da die Vasa afferentia nicht beeinflußt werden.
Adrenalin wirkt erschlaffend auf die glatte Muskulatur des Darmes und der Bronchien. Die Folge ist eine Verminderung der Peristaltik und eine daraus resultierende Verbesserung der Sauerstoffaufnahme.
Da es nur eine sehr schwache Wirkung auf die Pupillen hat, ist es als Mydriakum nicht geeignet.
Die Blut-Hirn-Schranke kann von Adrenalin nicht passiert werden. Die nach Adrenalingaben beobachteten zentralen Wirkungen, (Angstzustände, Unruhe, Verwirrtheit....) sind daher auf einen rein reflektorischen Mechanismus zurückzuführen. Das hat zur Folge, daß die im Gehirn gefundenen Catecholamine dort selbst produziert werden und wahrscheinlich eine Überträgerfunktion ausüben (Mutschler, 48).

Gemeinsam mit Magnesiumionen aktiviert Adrenalin die Adenylcyclase und wirkt somit als Katalysator bei der Umwandlung von Adenosintriphosphat (ATP) zu cyclischem 3,'5'-Adenosinmonophosphat (cycl. 3,'5'-AMP). Dieses cyclische 3,'5'AMP wirkt katalysatorisch auf die Phosphorylase-Kinase, ein Aktivator der aktiven Phosphorylase, die fördernd auf den Abbau von Glykogen zu Glucose-1-phosphat wirkt.

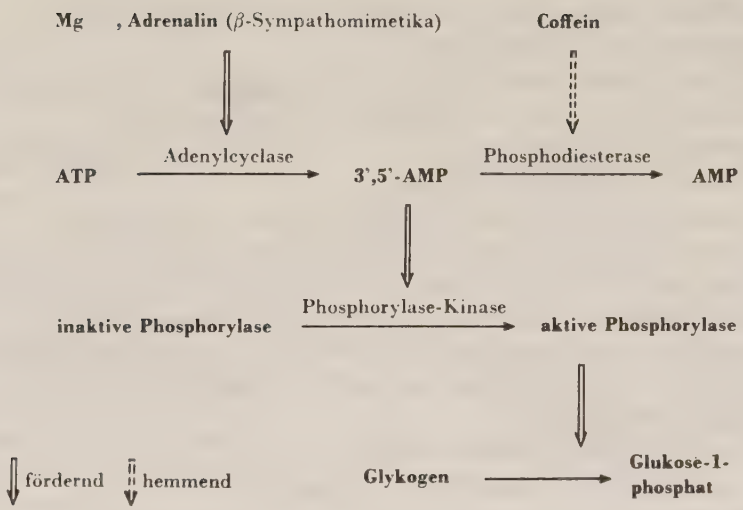


Abb. 5 Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels durch Adrenalin (Mutschler, 48).

Das cyclische 3,'5'-AMP aktiviert außerdem eine Lipase des Fettgewebes, wodurch die freien Fettsäuren im Blut vermehrt werden. "Nach neueren Untersuchungen soll Adrenalin ebenfalls die Hyaluronidase hemmen und würde demnach entzündungshemmend und antirheumatisch wirken, ähnlich wie die Glucocorticoide" (Heinzler, 30).
Im Kreislaufsystem sorgt Adrenalin für die Regulation der Blutverteilung, während Noradrenalin für den Gefäßtonus zuständig ist. Am Herzen wirkt Adrenalin positiv inotrop und chronotrop; das bedeutet, die Schlagkraft bzw. die Kontraktionskraft der Herzmuskulatur wird erhöht, gleichzeitig liegt aber auch eine Frequenzsteigerung vor.
Die Folge ist eine Zunahme des Herzminutenvolumens und ein Anstieg des Sauerstoffverbrauches, der trotz Erweiterung der Coronararterien zu einem Angina pectoris Anfall führen kann.

Monoaminooxidase (MAO) und Catechol-o-methyl-Transferase (COMT).

Der Abbau des Adrenalins und Noradrenalins erfolgt über Oxidation und Methylierung zu biologisch inaktiven Produkten. An diesem Abbau sind zwei Enzyme, die Monoaminooxidase und die Catechol-o-methyl-Transferase beteiligt. Die Monoaminooxidase wird in der Leber, im Gehirn und in der Niere gefunden und ist dort in den Mitochondrien gespeichert.
Besonders hohe Monoaminooxidase-Konzentrationen findet man in den adrenergen Nervenendigungen.

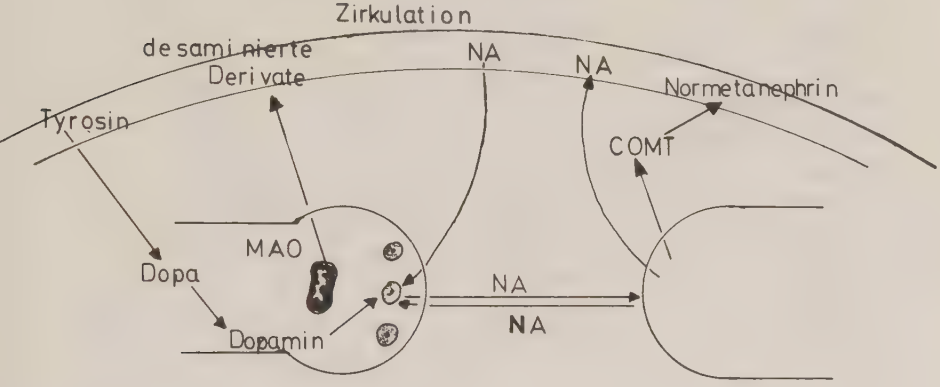


Abb. 6 Bildung, Aufnahme und Stoffwechsel von Noradrenalin an adrenergen Nervenendigungen. (Ganong, 25)

Die Catechol-o-methyl-Transferase (COMT) finden wir ebenfalls in Leber und Nieren, aber nicht in den adrenergen Nervenendigungen. Das bedeutet, daß es zwei verschiedene Abbauwege der Catecholamine gibt :

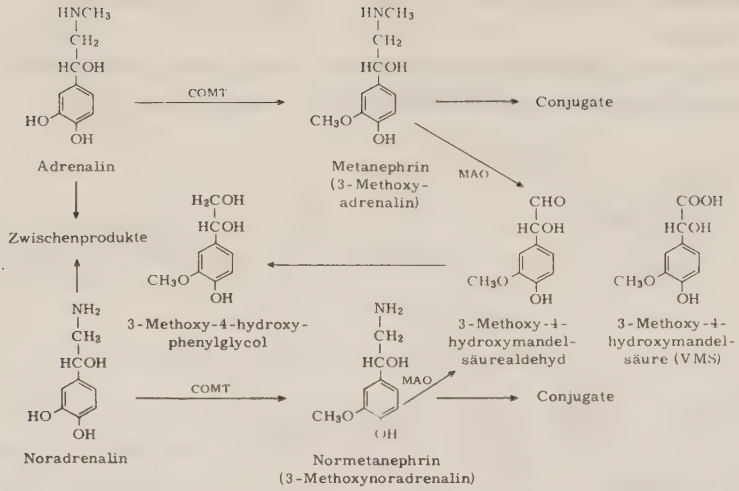


Abb. 7 Abbau von Adrenalin und Noradrenalin (25).

1. In der Leber wird der größte Teil der zirkulierenden Catecholamine o-methyliert und dann oxidiert. Das Endprodukt ist die Vanillin-Mandelsäure (VMS) = 3-methoxy-4-hydroxy-Mandelsäure.

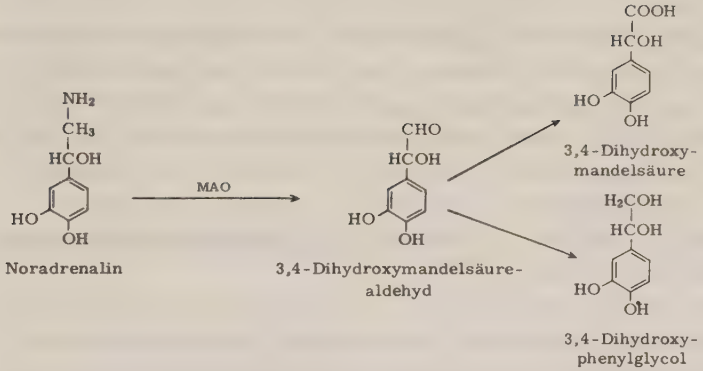


Abb. 8 Abbau des Noradrenalins in adrenergen Nervenendigungen (25).

2. Es werden aber auch kleine Mengen von Phenylglycolen gebildet. Diese inaktiven desaminierten Komponenten gelangen wiederum in den Blutkreislauf und können dann in die entsprechenden -o-methyl-Derivate umgebildet werden.

$I_{A\ 2}$ Bedeutung des Noradrenalins, Adrenalins, der MAO und der COMT in der Muskelzelle unter pathologischen und experimentell erzeugten Veränderungen.

Die folgenden Beschreibungen können sich verständlicherweise nur auf einige, meiner Meinung nach wichtigen bzw. neuen und sehr interessanten Ergänzungen auf diesem Gebiet beschränken. Ich möchte an dieser Stelle nicht auf die allgemeinen pathologischen Symptome bei Verlust oder Überangebot von Catecholaminen eingehen. Es würde eine erneute Aufzählung der Fakten, allerdings mit geändertem Vorzeichen, aus Kapitel I A1 sein.

Die Hypersensitivität des glatten Muskels nach Denervation kann zum Teil durch Verlust von MAO-Aktivität bedingt sein. Auch verminderte Wiederaufnahme von Catecholaminen in die Nervenendigungen nach Degeneration könnte beteiligt sein, so daß mehr Noradrenalin für die Rezeptoren verfügbar bleibt. Es müssen aber noch andere Gründe vorliegen, da der glatte Muskel auch gegen andere Substanzen als Acetylcholin und Noradrenalin überempfindlich wird.
Die Retina enthält verhältnismäßig viel Dopamin und Serotonin. Dopamin konnte histochemisch im Neuron der Retina nachgewiesen werden. Monoaminooxidase-Hemmer setzen die Rot-Grün-Entscheidungsfähigkeit herab, was bis zur Rot-Grün-Blindheit führen kann.
Das Abbauschema des Serotonins zeigt, daß Monoaminooxidase als Katalysator bei der oxidativen Desaminierung des Serotonins wirkt.

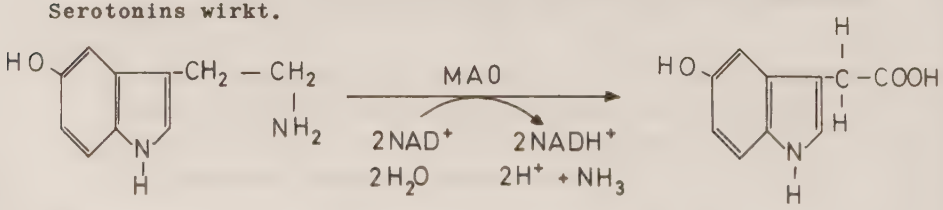


Abb. 9 Abbau von Serotonin (es wird erst das Aldehyd gebildet, und dann zur entsprechenden Säure oxidiert.) (Ganong, 25)

Aus diesem Grunde möchte ich kurz auf die Substanz Serotonin eingehen. Serotonin ist am häufigsten in den enterochromaffinen Zellen und in dem Plexus myentericus zu finden. Geringe Mengen findet man im Gehirn, besonders im Hypothalamus. Ihm wird eine psychotomimetische Wirkung zugeschrieben.
MAO-Hemmer, die als Psycho-Energizer wirken, steigern den Gehalt des Gehirns an Serotonin, aber auch an Noradrenalin und Dopamin.

Einige pharmakologische Aspekte:

Psychopharmaka wie Imipramin, verdanken ihre antidepressive Wirkung der Tatsache, daß sie den Schritt in der Umwandlung von Noradrenalin zu Adrenalin hemmen. Die Kokainwirkung wiederum beruht auf der Blockierung des aktiven Transports der Catecholamine von der Blutbahn oder dem extrazellulären Raum in die Neuronen. Reserpin und Senadrin verhindern den aktiven Transport bei der Aufnahme in die eigentlichen Transmitterbläschen, in die Granula der Synapsen. Hydrazinderivate setzen bei der Desaminierung an, Pyrogallolähnliche Substanzen bei der Methylierung. Somit ist der klinische Einsatz von Psychopharmaka bei der Hemmung des Abbaues der Catecholamine weit bedeutender, als Eingriffe in ihre Synthese.
So hängt etwa der Effekt der Phenylketonurie, jenes genetisch bedingten Schwachsinns, mit einer typischen Hemmung der Biosynthese der Catecholamine zusammen. Wegen eines fehlenden Enzyms (Phenylalanin-hydroxylase) wird Phenylalanin nicht zu Tyrosin umgebaut und somit auch kein Catecholamin gebildet. Der Nachschub wesentlicher Transmittersubstanzen ist blockiert, ein Vorgang, der wieder mit einer anderen Hormongruppe gekoppelt ist. Tyrosin fällt gleichzeitig als Vorstufe der Schilddrüsenhormone aus. Auch bei dem nächsten biosynthetischen Schritt sehen wir einen Eingriff der Umwelt in die Catecholaminproduktion: die Blockierung der sauerstoffabhängigen Umwandlung von Dopamin

zu Noradrenalin (s. Abb. 4 Biosynth. der Catecholamine) durch Kohlenmonoxid. Das erklärt die besonders gefährliche Wirkung der Autoabgase auf die Gehirnfunktion.

Einige Nebenwirkungen, Kontraindikationen und toxische Wirkungen der Catecholamine.

Schon bei niedrigen Dosen z.B. bei der Lokalanaesthesie kann es bei empfindlichen Menschen nach subcutaner Injektion zu Blässe, Angstgefühl, Zittern und Herzklopfen kommen. Diese Zeichen treten bei Hyperthyreotikern verstärkt auf. Desweiteren kann es bei Zusatz von Noradrenalin oder Adrenalin zur Lokalanaesthesie an Zehen, Fingern, Penis, Nase und Ohren zu Gangrän führen. Dieses Bild läßt sich durch die stark gefäßkontrahierende Wirkung der Catecholamine erklären. Da durch Anaesthesie das Adrenalin nicht abtransportiert werden kann, bleibt die Gefäßkontraktion und somit die Mangeldurchblutung länger als erwünscht bestehen. Größere Dosen bewirken nach intravenöser Injektion einen Blutdruckanstieg, es kommt zu Herzirregulationen und evtl. zum Tode durch Kammerflimmern. Bei diesen genannten Nebenwirkungen besteht im wesentlichen kein Unterschied zwischen Noradrenalin und Adrenalin.
Bei bestehender Coronarsklerose, Hyperthyreose und schwerer Hypertonie, Zerebralsklerose oder ähnlichen Zuständen, kann es nach Gabe von Catecholaminen, bedingt durch seine Gefäßwirkung zum plötzlichen Tode führen. Eine gleichzeitige Gabe von Catecholaminen und Chloräthyl, Chloroform, Zyclopropan bzw. Ca^{++}-Ionen verstärkt die Gefahr eines Kammerflimmerns beträchtlich.

Experimentell erzeugte Veränderungen im Enzym- bzw. Catecholaminhaushalt.

Im Tierversuch zeigte sich bei einer experimentell erzeugten Herzinsuffizienz, bedingt durch eine Tricuspidalinsuffizienz und einer Pulmonalstenose, bereits nach 6 - 8 Wochen ein

Ascites mit starkem Leberrückstau. Die Noradrenalinkonzentrationen in beiden Ventrikeln waren stark vermindert. Bei Kontrollwerten von 1,14 und 3,89 microgramm/kg Körpergewicht für den rechten und linken Ventrikel zeigte sich in den Werten der insuffizienten Herzen eine signifikante Verringerung: 0,14 und 0,63 microgramm/kg Körpergewicht. (Chidsey et al. 14). Pool et al. (52) beschreiben eine Aktivitätsminderung der Tyrosinhydroxylase, die von Levitt (45) als Schrittmacherenzym charakterisiert wurde. Aus diesem Grund kann man an Hand der Tyrosinhydroxylase die Aktivität der Biosynthese und ihrer Endprodukte, den Catecholaminen, bestimmen. Eine Denervation des Herzens führte ebenso zu einer Reduktion der Tyrosinhydroxylase-Aktivität. Wahrscheinlich ist auch dieses Enzym in den sympathischen Nervenendigungen gelagert, was wiederum ein Beweis für die Lokalisation des Noradrenalins in den sympathischen Nervenendigungen wäre (Napolitano, Jakobowitz 49, 34). Pool et al. (52) kommen somit zu dem Schluß, daß bei einer Herzinsuffizienz die Reduktion des Noradrenalins in Synthese, Aufnahme und Speicherung parallel verlaufen.
Spann jun. et al. (66) führten ähnliche Versuche mit Meerschweinchen durch. Sie legten eine 2 mm breite Klemme um die Aorta ascendens und provozierten somit eine Linksherzhypertrophie (Normalgewicht des linken Ventrikels $1{,}80 \pm 0{,}15$ g/kg) mit einem Gewicht des linken Ventrikels von $2{,}40 \pm 0{,}38$ g/kg, also einer signifikanten Vergrößerung. Bei der anschließenden Konzentrationsmessung stellten sie eine Verringerung des Noradrenalingehaltes von 2,13 microgramm/kg = Kontrollwert auf 0,83 microgramm/kg fest. Ähnliche Werte liefern auch andere Autoren wie Chidsey et al. (11, 12, 13, 14, 15) und Pool (52). Weitere Untersuchungen zeigten, daß die Konzentrationen in beiden Ventrikeln prozentual zur Breite der Aortenklemme, also zur Stärke der Aortenkonstriktion abnahm.
Vogel, Jakobowitz et al. (72) gingen in ihren Versuchen noch einen Schritt weiter. Sie verglichen die chemischen Konzentrationen von Kälberherzen (Vorhöfe und Ventrikel

getrennt) mit mikroanatomischen Bildern der adrenergen Nervenendigungen. Sie fanden nach Beseitigung der Insuffizienz eine gleichzeitige Normalisierung der Catecholaminkonzentrationen und der Speicherfähigkeit der spezifischen Granula der adrenergen Nervenendigungen. Bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz wurden nach der Herzoperation Gewebeproben entnommen und auf ihren NA-Gehalt hin analysiert. Die Ergebnisse zeigten eine starke Erniedrigung der Noradrenalinkonzentrationen, bedingt durch die erhöhte Tätigkeit des sympathischen Nervensystems, die als Begleitsymptom der Herzinsuffizienz auftritt. Allerdings geben die Autoren zu bedenken, daß durch den Operationsstreß eine ebenfalls erhöhte NA-Produktion vorliegt (11, 14). Diesen Ergebnissen waren Blutuntersuchungen von Patienten mit verschiedenen Arten von Herzinsuffizienzen vorausgegangen. Hier stellte man einen Anstieg der Noradrenalinkonzentrationen um den Faktor 2 bis 3 gegenüber gesunden Patienten fest. Durchschnittswerte : Gesunde 0,28 - 0,46 microgramm/Liter, Insuffiziente 0,63 - 1,73 microgramm/Liter. Spätere Untersuchungen des gleichen Teams zeigten auch eine erhebliche Erhöhung der Noradrenalinkonzentrationen im Urin. Liegt der Normalwert bei ca. 22,5 microgramm/Tag, so steigt er bei Insuffizienzpatienten auf 46,4 bis 54,1 microgramm/Tag an. Eine signifikante Erhöhung zeigte sich aber nur bei Noradrenalin. Die Adrenalin- und Vanillinmandelsäure-Werte waren dagegen nicht erhöht. Allerdings weisen auch hier wiederum die Autoren auf die Streßsituation hin, die durch die Herzoperation der untersuchten Patienten hervorgerufen wurde. Denn Streß bedingt eine erhöhte Catecholaminausschüttung und somit einen Konzentrationsanstieg in Plasma und Harn.

I_B Strahlenbedingte Veränderungen des Stoffwechsels und der Elektrolyte am Herzmuskel.

Strahlenbedingte Veränderungen an der Herzmuskulatur zeigen sich vor allem in einer Elektrolytveränderung, einer Stoffwechselveränderung und einer Hemmung der Na^+- und K^+ -aktivierbaren Transport ATPase.
Die von Prignitz et al. (56) durchgeführten Versuche zeigen, daß nach hochdosierter lokaler Bestrahlung ein K^+ -Verlust und ein Anstieg von Na^+- Ionen zu verzeichnen ist. Diese Untersuchungen wurden 1 Stunde nach Bestrahlung durchgeführt und es wird deutlich, daß offensichtlich die Na^+-Permeabilität des Herzmuskels zu diesem Zeitpunkt erhöht ist.
Andere Autoren (Hochrein et al. 31) berichten, in Untersuchungen, die sie 1 bis 3 Tage nach Ganzkörperbestrahlung durchgeführt haben, von einem K^+-Anstieg und einer Na^+ -Abnahme. Dieser Effekt ist sicher auf die Ganzkörperbestrahlung und den Zeitabstand zwischen Bestrahlung und Untersuchung zurückzuführen, da der Anstieg der K^+-Konzentration sicherlich sekundär über eine Hyperkaliämie, bedingt durch den K^+ -Verlust strahlensensibler Organe, erfolgt (56).
Auch zeigen elektrophysiologische Untersuchungen an isolierten, bestrahlten Meerschweinchen-Papillarmuskeln Veränderungen im Einzelablauf des Aktionspotentials, sowie eine Verlängerung der Repolarisationsphase.
Die Zunahme der Ca^{2+} -und Na^+ -Konzentrationen, die Steigerung der ^{24}Na - Aufnahme, die Steigerung des ^{45}Ca - Umsatzes und die Reduzierung der K^+- und Mg^{2+} - Konzentrationen der bestrahlten Vorhöfe sind entweder mit einer veränderten Membranpermeabilität, oder aber auch durch eine Erniedrigung des aktiven Transportmechanismus zu erklären (55, 56, 57).
Weitere Versuche haben die Annahme bestätigt, daß die Na^+- und K^+-aktivierbare Transport ATPase 30 Minuten

nach lokaler Bestrahlung deutlich dosisabhängig gehemmt wird. Schon nach einer relativ niedrigen Dosis von 250 R ist eine leichte Hemmung nachweisbar. Dieser Hemmeffekt steigt bei einer Herddosis von 3 000 R bis auf maximal 70 % des Ausgangswertes an. Eine völlige Hemmung ist allerdings auch mit höheren Dosen von 5 000 R nicht zu erreichen (61).

Diese Hemmung des ATPase Systems wirkt sowohl auf die Gesamt-Aktivität als auch auf die Mg^{2+}-abhängige Basal-Aktivität, da, wie bereits erwähnt, die Mg^{2+} -Konzentration nach Bestrahlung signifikant erniedrigt wird. Außerdem wurde eine dosisabhängige Vergrößerung des Extrazellulärraumes gefunden (57, 61). Wie bereits bekannt und von anderen Autoren beschrieben, wird durch Digitalisglykoside und durch digitalisähnliche Präparate die Na^+ - und K^+ - aktivierbare ATPase gehemmt. Prignitz et al. untersuchten nun die Strahlenwirkung von vorher digitalisierten ATPase Präparaten. Sie wiesen eine Verstärkung der strahlenbedingten Hemmung nach und fanden eine signifikant additive Wirkung von Digitalisglykosiden und Strahlen auf die Transport ATPase. Diese Hemmung ist nach 15 bzw. 24 Stunden noch nachweisbar.

Durch Einbau von radioaktiv markiertem ^{32}P in das ATP wurde nach Bestrahlung (ab 500 R) eine Steigerung der ATP-Synthese gefunden, gleichzeitig aber eine Reduzierung von Kreatin- und Adenosintriphosphat. ADP und AMP änderten sich nicht signifikant. Die Konzentration des anorganischen Phosphates stieg bereits bei einer Herddosis von 500 R meßbar an; hier zeigte sich auch eine deutliche Zeitabhängigkeit (58).

Der Glykogengehalt des Herzmuskels wird bereits ab 500 R bei lokaler Bestrahlung vermindert. Die Aktivitäten der Hexokinase, Phosphorylase a und Phosphofructokinase, die als "Schrittmacherenzyme" bezeichnet werden, werden bereits bei geringen Dosen signifikant gesteigert. Gleich-

zeitig wird aber die Aktivität der Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase leicht gehemmt, die Aktivität der 6-Phosphogluconat-Dehydrogenase bleibt unbeeinflußt. Da durch die Bestrahlung ein verstärkter Kohlehydratabbau induziert wird, kommt es zu einer nachweisbaren Anhäufung der Metabolite: Glucose-1-phosphat, Glucose-6-phosphat, Fructose-6-phosphat, Glycerinaldehyd-3-phosphat, Glycerin-3-phosphat und Pyruvat. Lactat-, Dihydroxyacetonphosphat- und Fructose 1,6-diphosphat Konzentrationen wurden dagegen verringert. Daraus läßt sich nun folgern, daß die oben erwähnte erhöhte ATP-Synthese kompensatorisch durch Steigerung der Glykolyse bedingt ist (59).
Zusammenfassend möchte ich sagen, daß bereits geringe therapeutische Dosen an der Herzmuskulatur zu deutlichen Veränderungen des Stoffwechsels und des Elektrolythaushaltes führen.

In der folgenden Arbeit möchte ich über den Einfluß von Röntgenstrahlen auf den Catecholamingehalt des Herzmuskels berichten.

II METHODE

A. Bestrahlung

Die Bestrahlung der etwa 250 bis 300 g schweren weiblichen Meerschweinchen wurde in Äthernarkose vorgenommen. (Äther pro narkosi (e)). Um eine vollständige und etwa 10 min anhaltende Narkose zu gewährleisten, wurden die Tiere 1 min vor Bestrahlungsbeginn einzeln in ein Glasgefäß gelegt, dessen Boden mit in Äther getränkter Watte ausgelegt war. Nach der vollständigen Narkose wurden die Tiere auf einem eigens dafür angefertigten kleinen Tischchen auf dem Rücken liegend, mit zwei Mullstreifen fixiert.
Bestrahlt wurde mit dem Gerät: Müller RT 100, bei 85 kV 8 mA, einem Filter aus Aluminium 1,25 mm. Zur genaueren örtlichen Bestrahlung wurde ein Rundtubus von 2,5 cm Durchmesser, mit einem Abstand von 10 cm gewählt.
Die Dosisangaben in den folgenden Abbildungen gelten als Oberflächendosis, die errechnete Herddosis beträgt bei folgender Versuchsanordnung ca. 50 % der eingestrahlten Oberflächendosis.

Die Tiere wurden nach folgendem Plan bestrahlt :

1. Dosisabhängigkeit : Es sollte die Dosisabhängigkeit in Bezug auf Noradrenalin-, Adrenalinkonzentration und MAO-Aktivität bestimmt werden. Bestimmung 30 min nach lokaler Bestrahlung nach Dosen von 50 R, 100 R, 500 R, 1 000 R, 3 000 R, 6 000 R, Kontrollgruppen ohne Bestrahlung und Gruppen nach reiner Äthernarkose.

2. Zeitabhängigkeit : 15 min, 30 min, 60 min, 2 Stunden, 4 Stdn., 6 Stdn., 24 Stdn., 48 Stdn., und 72 Stdn. nach der Bestrahlung. Auch hier wurden wiederum

Kontrollgruppen und Gruppen nach reiner Äthernarkose untersucht.

3. Intervallbestrahlung : Die Tiergruppen wurden 1 x bzw. 2 x, 3 x, 4 x, und 5 x mit je 250 R im 24 h Intervall bestrahlt.

4. Monoaminooxidase-Aktivität : Die MAO-Aktivität wurde nach dem gleichen Schema bestimmt.

Zu einer Versuchsgruppe zählten ca. 12 - 20 Tiere.

II_B Die Noradrenalin- und Adrenalinkonzentrationsbestimmung.

Nach erfolgter Bestrahlung und Einhaltung des Zeitplanes wurden die Tiere rasch durch Genickschlag getötet, aus den Karotiden entblutet und das Herz schnell aus dem Thorax exzidiert. Die Herzen wurden sofort in flüssiger Luft eingefroren und anschließend pulverisiert. Vom Töten der Tiere bis zum Einbringen des Herzens in die flüssige Luft verging nicht mehr als 1 min. Nun wurde je 1 Gramm des pulverisierten und tiefgefrorenen Herzgewebes in vorbereitete Röhrchen eingewogen und anschließend mit 6,5 ml einer 5 % igen und auf ca. 4 Grad C. abgekühlten Trichloressigsäure versetzt. Anschließend wurde die vorliegende Mischung hochtourig homogenisiert (je 3 x Ultraturrax a 10 sek. und je 1 x 1 min Potter - Elvehjem). Um das Gemisch auch bei diesem Arbeitsgang vor eventueller Erwärmung zu schützen, wurden die Gläschen in eine Halterung eingebracht, in der sie mit Kühlflüssigkeit umspült wurden. Diese homogene Mischung zentrifugierten wir nun 20 min bei 1 500 g (P 50 K/ W K F), und überführten je 6 ml des Überstandes in Bechergläser. Die nun folgende Isolierung der Catecholamine beruht auf der Adsorption an Aluminiumhydroxid. Dieses Verfahren hat sich, wie Versuche von Anton et al. (2), Bertler et al. (3) und Crout et al. (16, 17) zeigen, für die Darstellung der Catecholamine bewährt. Um es für meine Versuchsreihen anwenden zu können, mußte es allerdings erst modifiziert werden, wobei auch das Bestimmungsverfahren von Konrad Lauber (42), "Zur Bestimmung der Katecholamine im Harn", gute Dienste leistete.
Der in die Bechergläser überführte Überstand wurde nun mit 0,5 ml 0,2 M EDTA-Lösung (Dinatriumsalz der Äthylendiamintetraessigsäure [a]), 10 ml 0,2 M Natriumacetatlösung [b]

(a), (b), Herstellernachweis siehe Seite :
Die Substanzen mit den in Klammer gesetzten kleinen Buchstaben werden auf der Seite 27 genauer beschrieben.

und 0,5 g Aluminiumoxid (aktiv "sauer" Merck)(c) versetzt.
Mit Hilfe eines Magnetrührers wurden nun die Proben unter Zugabe von Natronlauge (d) auf pH 8,4 eingestellt.
Dieser pH- Wert wurde dann unter ständigem Rühren für 5 Minuten konstant gehalten. (pH - Meter, Fa. Knick). Anschließend gab ich den Inhalt des Becherglases auf eine Glasnutsche mit relativ hartem Filterpapier (Schleicher 602 h 1/2). Das Becherglas wurde dann mindestens 3 x mit 0,2 M Natriumacetat-Lösung (b) gespült, um wirklich das gesamte Aluminiumpulver auf die Nutsche zu bringen.
Im anschließenden Waschgang gaben wir 2 x je 5 ml Aqua bidest. auf die Nutsche und saugten vorsichtig mit Hilfe einer Wasserstrahlpumpe ab. Sofort nach dem Trockenlaufen des Filterpapieres wurde ein kleines Reagenzglas unter die Nutsche gestellt, dann mit insgesamt 4,8 ml einer 0,2 N Essigsäure (3 Einzelgaben 2 a 1,5 und 1 a 1,8 ml) versetzt und unter leichten Schüttelbewegungen der Nutsche eluiert. Das Eluat (4,8 ml) versetzten wir mit 0,1 ml 0,2 M EDTA - Lösung (a) und füllten mit 0,1 ml Aqua bidest. auf 5 ml auf.
Zur weiteren Bestimmung wurde folgendes Pipettierschema erstellt. Wichtigste Aufgabe ist es nun, eine Differenzierung zwischen Noradrenalin und Adrenalin vorzunehmen. Das erreicht man durch Oxidation bei verschiedenen pH - Werten.
Unter Zugabe von 6,6 %igem Natriumcarbonat bei pH 6 oxidiert Adrenalin zu Adrenochrom,und Noradrenalin oxidiert zu Noradrenochrom nach Zusatz von 0,2 % igem Kaliumferricyanid bei pH 3.
Durch Zusatz von Ascorbat in alkalischer Lösung wurden nun die oxidierten Adrenochrome bzw. Noradrenochrome in die fluorescierenden Lutine übergeführt.
Die Aufarbeitung ging nach folgendem Schema vor sich :
Von jedem der Eluate wurden 3 x je 1 ml in 3 Zentrifugengläschen mit den Aufschriften 6, 3, 0 übergeführt und nach folgendem Schema weiter pipettiert.

Schema für die Lutinbildung

Glasnummer	6	3	0
Eluat	1 ml	1 ml	1 ml
Bicarbonat 6,6 %	0,5 ml	---	---
Wasser	---	0,5 ml	0,5 ml
Kaliumferricyanid 0,2 %	0,1 ml	0,1 ml	0,1 ml

schütteln und zwischen Ferricyanid - und Ascorbat / Laugenzusatz genau 3 Minuten stehenlassen.

Glasnummer	6	3	0
Ascorbat/Natronlauge (f)	3 ml	3 ml	---
Natronlauge 10 %	---	---	3 ml

gut mischen und 5 Minuten mit einer normalen Laborzentrifuge zentrifugieren.

Die Fluoreszenzmessung erfolgte am Eppendorf-Photometer. Folgende Filter wurden verwendet : als Primärfilter 405/436 nm und als Sekundärfilter 500 - 3 000 nm.
Mit Hilfe einer Chininsulfatlösung von 2,5 mg % wurde die Fluoreszenz durch Regulierung der Photometerverstärkung auf 100 Skalenteile eingestellt (Lauber 42).

Statt der beschriebenen Chininlösung kann auch ein Eppendorf Filtereinsatz Nr. 106503 - Fluoreszenzstandard Anregungsstrahlung bis 548 nm - Fluoreszenzmaximum 600 nm verwendet werden, der sich allerdings bei meinen Untersuchungen nicht bewährt hat, da mit größter Wahrscheinlichkeit ein Materialfehler Ursache der Abweichungen war.

Für die Berechnung des Adrenalin- bzw. Noradrenalingehaltes benutzte ich einen inneren Standard, der sich wie folgt zusammensetzte : pro 500 ml Lösung = 15 mg l-Adrenalin [g] und 45 mg l-Noradrenalin [h] in 5 ml / 1 n HCl auflösen und mit Aqua bidest auf 500 ml auffüllen. Die Lösung wurde in kleinen Portionen eingefroren und jeden Tag eine neue Portion aufgetaut. Dieser Standard ist nicht unbegrenzt haltbar. Aus diesem Grunde muß er ca. alle 4 Wochen auf seine fluoreszierende Wirkung geprüft werden (Anleitung siehe K. Lauber 42).

Die Berechnung der Konzentrationen erfolgte nach folgenden Formeln (modifiziert nach Lauber 42) :

$$\text{Noradrenalin :} \quad \frac{I_A}{I_{St} - I_A} \cdot 30 = \text{in 100 ml} = X$$

$$\text{in 6 ml Überstand} = \frac{x \cdot 6}{100}$$

$$= \text{NA } \mu g/g \text{ Feuchtgewicht}$$

wobei I_A = Summe aus Wert 6 minus Wert 3

I_{St} = Mittelwert aus Standardberechnung von Wert 6 minus Wert 3

= I_{St} = 0,085 (n = 12)

$$\text{Adrenalin} : \quad \frac{II_A - (0{,}1 \cdot I_A)}{II_{St} - 0{,}1 \cdot I_{St} - (II_A - 0{,}1 \cdot I_A)} \cdot \frac{10 \cdot 6}{100}$$

= Adrenalinghalt in µg / g Feuchtgewicht

wobei : II_A = Summe aus Wert 3 minus Wert 0

II_{St} = Mittelwert aus Standardberechnung von Wert 3 minus Wert 0

II_{St} = 0,235 (n = 12)

II_C Bestimmung der Monoaminooxidase-Aktivität

Die Monoaminooxidase-Aktivität wurde ebenfalls fluorimetrisch bestimmt, und beruht auf der oxidativen Desaminierung der Substanz Kynuramin durch die Monoaminooxidase. Es handelt sich um ein Verfahren, daß von B.D. Drujan und J. M. Diaz Borges, (22) modifiziert nach Weissbach et al. (22) ausgearbeitet wurde.
Es ist eine hochempfindliche Methode, bei der das Desaminierungsprodukt 4 - Hydroxychinolin fluorimetrisch gemessen wird. Andere Verfahren, wie das manometrische, spektrophotometrische aber auch das colorimetrische haben sich im Gegensatz zum fluorimetrischen Verfahren als nicht empfindlich genug erwiesen.

Die ebenfalls etwa 250 - 400 g schweren Meerschweinchen wurden nach obigem Bestrahlungsplan bestrahlt und anschließend durch Genickschlag getötet und aus den Karotiden entblutet. Das Herz wurde nach rascher Entnahme in flüssiger Luft eingefroren, pulverisiert und 1 g des Herzgewebes in ein vorbereitetes Zentrifugenglas mit 9 ml Aqua bidest eingewogen.
Anschließend wurde im Ultra-Turrax (3 x je 10 Sekunden) und 1 x 1 min im Potter-Elvejhem homogenisiert.
Aus diesem Homogenat wurden 0,1 ml entnommen und mit 9,9 ml Aqua bidest gemischt, erneut homogenisiert und wiederum in ein vorbereitetes Reagenzglas 2 ml abpipettiert. Zu diesen 2 ml gab ich nun 0,5 ml Trizma-Puffer [i] und 0,5 ml Kynuramin [k] und brachte dieses Gemisch in ein Wasserbad von 37 Grad C mit einer Schüttelvorrichtung nach Dubnoff ein. Nach exakt 30 min wurde die Reaktion mit 12 ml Äthanol 98 % abgestoppt. Nun entnahmen wir das halbe Volumen = 7,5 ml und zentrifugierten es 20 min in der Ultrazentrifuge bei 12 000 RPM. Nach der Zentrifugation entnahm ich vorsichtig 2 ml und versetzte sie mit 6 ml 0,1 n NaOH-Lösung, damit waren die Voraussetzungen zur Fluoreszenzmessung geschaffen.

Die Fluoreszenzintensität des gebildeten 4 - Hydroxychinolins wurde in einem Aminco - Bowman - Spectralphotofluorimeter bestimmt, wobei für die Aktivierung Licht von 320 nm Anwendung fand. Die Fluoreszenz selbst wurde in einem Bereich von 390 nm gemessen. Hierzu benutzte ich die 1 P 28 Photovervielfacher-Röhre.
Die Fluoreszenzmessung konnte ich, dank der freundlichen Unterstützung von Prof. Dr. W. Wesemann, im Physiologisch-Chemischen Institut der Universität Marburg durchführen.

Die Berechnung der MAO-Aktivität erfolgte über eine Standard-Eichkurve für 4 - Hydroxychinolin [1]. Die Werte werden in der folgenden Tabelle in Einheiten angegeben. (1 E = 1 µM 4 - Hydroxychinolin / g Feuchtgewicht / Stunde) nach folgender Formel (Drujan et al. 22) :

$$E = \frac{(A - B) \cdot V \cdot 1\,000 \cdot 2}{F \cdot G \cdot 145{,}15}$$

Dabei ist :
- E = Einheiten der Aktivität (µM 4 - Hydroxychinolin / Gramm Feuchtgewebe / Stunde)
- A = Ablesung der Fluoreszenzintensität der Probe nach 30 min.
- B = Ablesung am Kontrollmaterial (ohne Kynuramin)
- V = Gesamtvolumen der Probe nach Zugabe von Äthanol
- F = Faktor (Skalenausschlag / µg 4 - Hydroxychinolin)
- G = Gewicht der Gewebeprobe in mg.

Verwendete Substanzen

(a) - 0,2 M Titriplex III (Merck Art. 8418)
$C_{10}\ H_{14}\ N_2\ Na_2\ O_8 \cdot 2\ H_2O$

(b) - 0,2 M Natriumacetat (wasserfrei) Merck Art. 6268
$(CH_3\ COO\ Na)$

(c) - Aluminiumoxid - 90 (aktiv,sauer, für Säulenchromatographie Merck Art. 1078) $Al_2\ O_3$

(d) - Natronlauge/Komplexon (laut Vorschrift nach K. Lauber) 30 g Natriumhydroxid + 2 g Komplexon III (Dinatriumsalz der Äthylendiamin-Tetraessigsäure) in Wasser auflösen und auf 2 Liter auffüllen (im Glasgefäß aufzubewahren).

(e) - Äther zur Narkose "Hoechst" DAB 7 Reg. Nr. A 254

(f) - Ascorbat/Natronlauge. Unmittelbar vor Gebrauch frisch anzufertigen aus einer 1% igen Ascorbinsäurelösung (täglich frisch anzusetzen) und einer 10 % igen NaOH-Lösung = 0,4 ml 1% ige Ascorbinlösung und 24 ml 10 % ige NaOH-Lösung

(g) - Reinsubstanz l-Adrenalin Merck Art. Nr. 847

(h) - Reinsubstanz l-Noradrenalin l-Hydrogentartrat purum Fa. Fluka Ag. Buchs St. Gallen 74500

(i) - Trisma-Puffer laut Trisma-Mixing-Table:
pH - 7,4 bei 25 Grad C = 6,61 g/Liter Trisma -HCl No.: T - 3253 (Anhydrous Molekular-Gew. 158 + 0,97 g/Liter) Trisma-Base No.: T.1503
(Molekular und Equivalent-Weight 121,1)

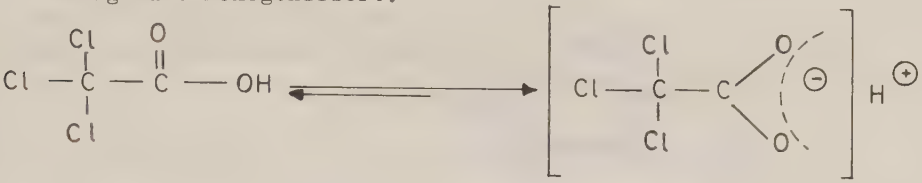
(k) - Kynuramin - Dihydrobromid No. K. 3250
Sigma - Chemical - Company St. Louis

(e) - 4 - Hydroxychinolin
4 - Hydroxy - Quinoline No.: H 5876
Fa. Sigma - Chemical - Company St. Louis

II_D Chemischer Ablauf

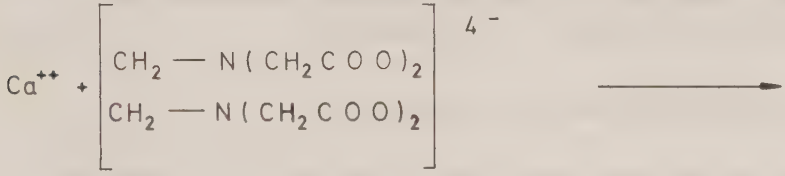
1. Catecholaminbestimmung

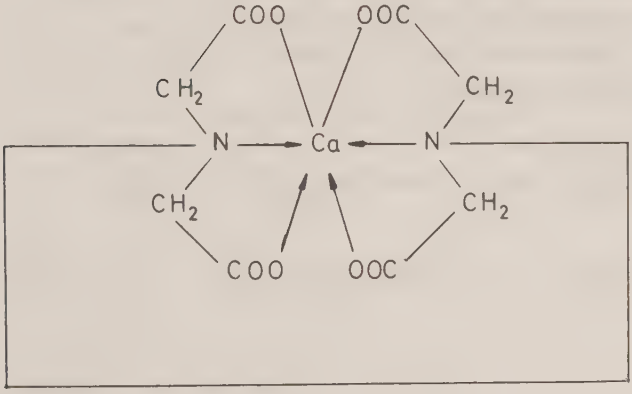
Die vorbereiteten Herzen wurden in einer 5 % igen Trichloressigsäure homogenisiert:



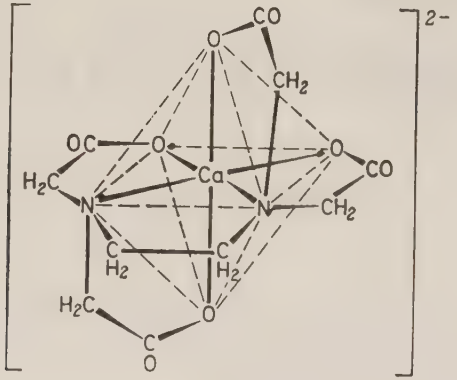
Es handelt sich hier um eine starke Säure, da das Chlor einen - I-Effekt ausübt, die Elektronen also zu sich zieht; somit liegt sie in dissoziierter Form vor.

Das Zentrifugat wurde anschließend mit 0,2 M EDTA versetzt, um die vorhandenen Schwermetalle komplexometrisch zu maskieren und das Ausfällen von Erdalkaliphosphaten zu verhindern, die bei der Adsorption stören würden, z.B. Ca^{++} :





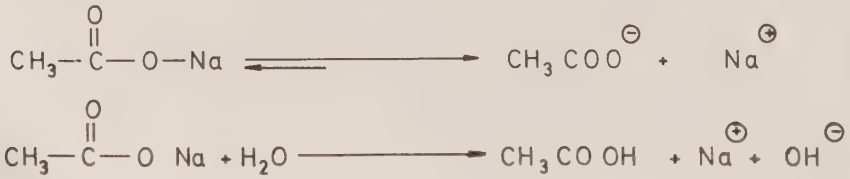
Es entsteht ein stabiler Chelatkomplex, dem folgende Struktur zukommt:



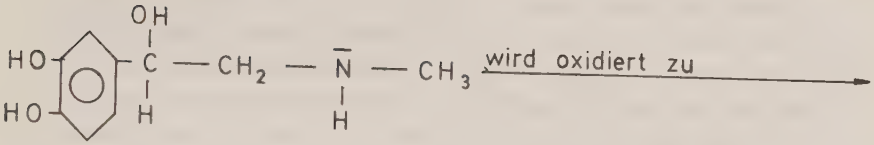
" Unter einem Chelatkomplex versteht man einen Komplex, in dem ein Ligand zwei oder mehr Koordinationsstellen besetzt, so daß das Zentralatom von diesem Komplexliganden wie von einer Krebsschere erfaßt wird. Chelatkomplexe sind dann besonders stabil, wenn sich bei der Chelatbildung ein Fünf- oder Sechsring bilden kann". (Hollemann 32).

Anschließend gab man 0,2 M NaOAc dazu:

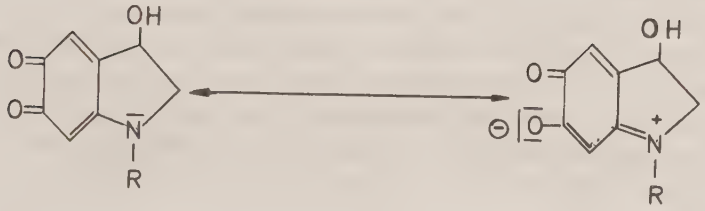
NaOAc ist das Salz einer starken Base und einer schwachen Säure, reagiert also in wäßriger Lösung alkalisch, da die schwache HOAc nur wenig dissoziiert vorliegt. Die entstandenen OH^- - Ionen wirken nun als Puffer für die Protonen der Trichloressigsäure.



Die Catecholamine wurden durch Al_2O_3 - Zugabe adsorbiert, mit NaOH auf pH 8,4 eingestellt, dann auf eine Glasnutsche gebracht und gewaschen.
Mit Hilfe von 0,2 N HOAc wurden die Catecholamine eluiert und zum Eluat noch einmal EDTA hinzugesetzt, um noch restliche Schwermetalle zu binden.
Nun erfolgte Oxidation der Catecholamine mit Hilfe von Kaliumhexacyanoferrat (III) :



ADRENALIN



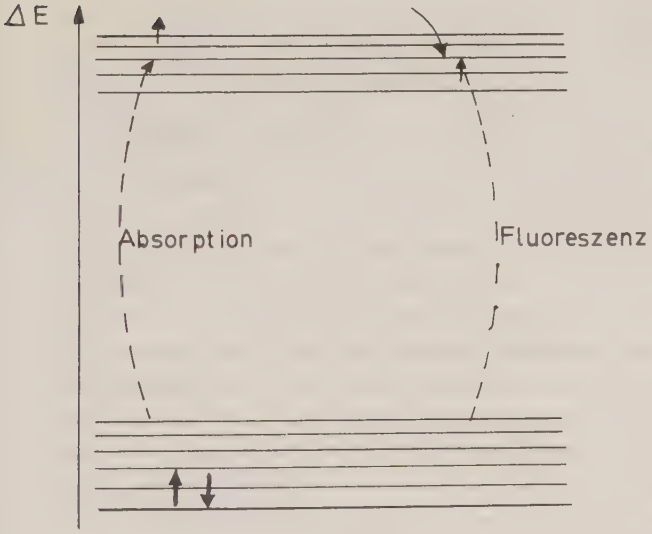
Es handelt sich um ein mesomeres System mit chromophorer Gruppe, das sein Absorptionsmaximum bei 530 nm, also im sichtbaren Bereich hat.
Bei pH 6 wurde also das Adrenalin zu Adrenochrom oxidiert und bei pH 3 das Noradrenalin zu Noradrenochrom.

Durch Zusatz von Ascorbat in alkalischer Lösung wurden dann die oxidierten Verbindungen in die fluoreszierenden Lutine überführt.

Anschließend erfolgte die Messung des Fluoreszenzlichtes!

Energien über 20 kcal/Mol sind dazu geeignet, Elektronen aus niederen Energiezuständen in höhere zu überführen. Bestrahlt man also Moleküle mit sichtbarem oder UV-Licht, so wird ein Teil der eingestrahlten Lichtintensität von den Molekülen absorbiert, damit Elektronen in höhere Energiezustände springen können. Aus einem Schwingungszustand springt das Elektron in einen höheren Schwingungszustand des angeregten elektronischen Singlett-Zustandes. Die dazu nötige Energie wird aus dem eingestrahlten Licht absorbiert. Der neue Zustand heißt Singlett-Zustand, weil das Elektron weiterhin mit seinem im Grundzustand verbliebenen Partner spingepaart bleibt. Nun fällt das Elektron die Leiter der Schwingungszustände hinunter, das Molekül schwingt also. Auf dem untersten Schwingungsniveau des Singlett-Zustandes bleibt es jedoch nicht, sondern fällt wieder in den elektronischen Grundzustand zurück, wobei Strahlung emittiert wird; dies ist das Fluoreszenzlicht. Da das Elektron ein kleines Stück strahlungslos die Schwingungsleiter heruntergefallen ist, ist die emittierte Energie geringer als absorbierte, das Fluoreszenzlicht also langwelliger als das absorbierte Licht.

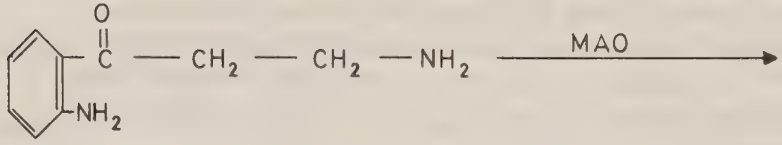
Dabei finden $\pi \longrightarrow \pi^*$ Übergänge statt, wobei das Elektron aus dem bindenden Elektronenpaar angeregt wird oder $n \longrightarrow \pi^*$ Übergänge, wobei das Elektron aus dem freien Elektronenpaar in das höhere Niveau gehoben wird.
Von Bedeutung für praktische Untersuchungen sind nur Chromophore konjugierter Systeme, da durch Konjugation das Energieniveau des am höchsten besetzten π - Orbitals und das des niedrigsten antibindenden π^* - Orbitals erniedrigt wird. Je mehr konjugierte Doppelbindungen ein Polyen enthält, um so geringer wird die Energiedifferenz zwischen dem höchsten bindenden und dem niedrigsten antibindenden π - Orbital. Das bedeutet, daß immer langwelligere Strahlung ausreicht, um ein π - Elektron anzuregen. (Beyer, 4).



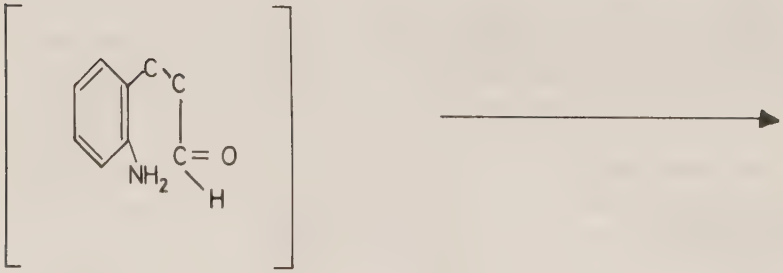
2. Bestimmung der Monoaminooxidaseaktivität

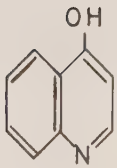
ebenfalls fluorimetrisch!

Als Substrat diente Kynuramin, das durch MAO zu 4 - Hydroxychinolin umgesetzt wurde = Oxidative Desaminierung durch MAO



Kynuramin





4-Hydroxychinolin = intensive Fluoreszenz

III ERGEBNISSE

Bei den laufend mitgeführten Kontrollversuchen ergab sich ein Noradrenalin-Konzentrationswert der unbestrahlten Meerschweinchenherzen von 2,278 $\pm$ 0,202 µg/g Feuchtgewicht (n = 31). Dieser Wert stimmt mit den Ergebnissen anderer Autoren überein (2, 33, 40, 47, 71).
Nach obigem Bestrahlungsplan analysierten wir die Herzen auf ihre Noradrenalin- bzw. Adrenalin-Konzentrationen, zuerst die Dosisabhängigkeit mit steigender Strahlendosis von 50 R bis 6 000 R. Zusätzlich wurde neben der Kontrollgruppe eine durch Äther narkotisierte, aber nicht bestrahlte Gruppe mitgeführt. Bei diesem, in den Tabellen als "Äther-Narkose" geführten Kollektiv zeigte sich keine signifikante Änderung des Noradrenalinwertes, jedoch eine Reduzierung des Adrenalin-Gehaltes.

Bereits bei einer Oberflächendosis von 250 R kommt es zu einer starken Reduzierung der Noradrenalinkonzentration auf ca. 50 % des Ausgangswertes. Diese eindeutige Reduzierung des Noradrenalin-Gehaltes spielt sich bereits im Bereich therapeutischer Dosen ab, da nach obigem Bestrahlungsplan die errechnete Herddosis 50 % der Oberflächendosis beträgt. Interessant ist allerdings, daß sich dieser Entleerungseffekt der Noradrenalinspeicher durch Erhöhung der Oberflächendosis nicht verstärken läßt. Das heißt, daß durch höhere Herddosen nicht mehr Speichergranula zur Entleerung angeregt werden können. Die Schlußfolgerung wäre, daß die Strahlen nur auf einen bestimmten Teil des verfügbaren Noradrenalins wirken, bzw. nur etwa die Hälfte der Speichergranula zur Entleerung bringen können oder die Gesamtheit der Granula nur teilweise entleeren. Wie bereits erwähnt, brachten die weiteren Untersuchungen der Dosisabhängigkeit keine stärkere Reduzierung der Noradrenalin - Konzentrationen. (siehe Tabelle 1).

Eine strahlenbedingte Veränderung der Adrenalin -Konzentrationen konnte nicht eindeutig nachgewiesen werden, da bereits die Äthernarkose (siehe Tabelle 1) eine Reduzierung des Konzentrationswertes zur Folge hatte. Bei der folgenden dosisabhängigen Untersuchung zeigte sich keine signifikante Abweichung vom "Äther - Narkosewert", zusätzliche Veränderungen durch lokale Bestrahlung, auch durch Dosiserhöhung, sind nicht eindeutig nachweisbar.

In den folgenden Untersuchungen bestimmten wir laut Bestrahlungsplan die Zeitabhängigkeit bei gleicher Dosierung. Die Tiere wurden mit 3 000 R lokaler Oberflächendosis bestrahlt und nach obigem Zeitplan (15 min - 72 Stunden) getötet. Bei anschließender Aufarbeitung zeigte sich wiederum die beschriebene strahlenbedingte Reduzierung, die bereits nach 15 min nachweisbar, nach 60 min besonders ausgeprägt war (wiederum ca. 50 %).
Nach 48 Stunden kam es erstmals zu einem leichten Konzentrationsanstieg. Erst nach 72 Stunden kann man von einer Normalisierung des Noradrenalingehaltes sprechen.

Auch in dieser Versuchsreihe zeigte sich bei den Adrenalinkonzentrationen außer der erwähnten, auf die Äthernarkose zurückzuführenden Reduzierung keine strahlenbedingte signifikante Veränderung.

Eine weitere Untersuchung sollte Aufschluß über die Wirkung einer fraktionierten Bestrahlung mit jeweils 250 R Oberflächendosis im 24 Stunden - Intervall geben. Hier zeigte sich ebenfalls eine deutliche Noradrenalin - Reduzierung,die besonders am 3. Tag ausgeprägt war. Nach einer dreimaligen Bestrahlung mit je 250 R zeigte sich eine Konzentrationsverminderung auf ca. 30 % des Kontrollwertes. Eine weitere fraktionierte Bestrahlung zeigte einen geringen Anstieg der Konzentrationen auf ca. 50 - 60 % des Ausgangswertes.

Bei den Adrenalinwerten zeigte sich wiederum, außer der schon beschriebenen narkosebedingten Konzentrationsverminderung, keine signifikante strahlenbedingte Erniedrigung der Ausgangswerte.
Monoaminooxidase (MAO) und Catechol-o-methyl-Transferase bewirken über Oxidation und Methylierung den Abbau der Catecholamine zu biologisch inaktiven Produkten. (siehe Abbildung 7). Monoaminooxidasehemmer führen experimentell zu einer Anreicherung des Noradrenalins in den Nervenendigungen (16).

Im weiteren Verlauf dieser Untersuchungen haben wir versucht, die Aktivität der Monoaminooxidase 30 min nach lokaler Bestrahlung mit ansteigender Dosierung von 125 - 3 000 R zu bestimmen. Eine deutliche Konzentrationsänderung konnte im Vergleich zu den unbestrahlten Kontrollherzen nicht nachgewiesen werden. (siehe Tabelle 4).

	NORADRENALIN	s	ADRENALIN	s
Kontrollen	2,2780 ± 0,2018 (n = 31)		0,3827 ± 0,0317 (n = 32)	
"Äther-Narkose"	2,1202 ± 0,2170 (n = 16)	n.s.	0,2911 ± 0,0132 (n = 16)	$p < 0,05$
25 R	1,7987 ± 0,1656 (n = 13)	n.s.	0,2471 ± 0,0132 (n = 13)	$p < 0,01$
50 R	2,2198 ± 0,2469 (n = 15)	n.s.	0,2520 ± 0,0103 (n = 16)	$p < 0,005$
125 R	1,2449 ± 0,2444 (n = 15)	$p < 0,0025$	0,2752 ± 0,0109 (n = 15)	$p < 0,01$
250 R	1,0406 ± 0,0693 (n = 14)	$p < 0,0005$	0,2427 ± 0,0088 (n = 14)	$p < 0,005$
500 R	1,1655 ± 0,1044 (n = 16)	$p < 0,0005$	0,2526 ± 0,0066 (n = 16)	$p < 0,005$
1500 R	1,5133 ± 0,2125 (n = 21)	$p < 0,01$	0,4137 ± 0,0186 (n = 21)	n.s.
3000 R	1,1613 ± 0,0580 (n = 20)	$p < 0,0005$	0,3214 ± 0,0127 (n = 22)	$p < 0,05$

Tab. 1 : Noradrenalin- und Adrenalin-Konzentrationen von Meerschweinchenherzen (ug/ g Feuchtgewicht) unter Kontrollbedingungen, nach 5 min währender Äther-Narkose, ferner 30 min nach lokaler Bestrahlung.

	NORADRENALIN	s	ADRENALIN	s
Kontrollen	2,2780 ± 0,2018 (n = 31)		0,3827 ± 0,0317 (n = 32)	
"Äther-Narkose"	2,1202 ± 0,2170 (n = 16)	n.s.	0,2911 ± 0,0132 (n = 16)	$p < 0,05$
15 min	1,3478 ± 0,1111 (n = 16)	$p < 0,0025$	0,2535 ± 0,0127 (n = 16)	$p < 0,005$
30 "	1,5133 ± 0,2125 (n = 21)	$p < 0,01$	0,4137 ± 0,0186 (n = 21)	n.s.
60 "	1,1726 ± 0,0814 (n = 16)	$p < 0,0005$	0,2623 ± 0,0125 (n = 16)	$p < 0,01$
2 h	1,4257 ± 0,1238 (n = 16)	$p < 0,005$	0,3209 ± 0,0158 (n = 16)	n.s.
4 h	1,3370 ± 0,1940 (n = 15)	$p < 0,005$	0,3721 ± 0,0134 (n = 15)	n.s.
6 h	1,3958 ± 0,1285 (n = 15)	$p < 0,0025$	0,2505 ± 0,0123 (n = 15)	$p < 0,005$
24 h	1,2729 ± 0,0995 (n = 16)	$p < 0,0025$	0,3630 ± 0,0230 (n = 16)	n.s.
48 h	1,6649 ± 0,1107 (n = 16)	$p < 0,025$	0,2486 ± 0,0106 (n = 16)	$p < 0,005$
72 h	2,2662 ± 0,2811 (n = 16)	n.s.	0,2687 ± 0,0122 (n = 16)	$p < 0,01$

Tab. 2 : Noradrenalin- und Adrenalin-Konzentrationen (ug/ g Feuchtgewicht) 15 min bis zu 72 Stunden nach lokaler Bestrahlung mit 1 500 R.

	NORADRENALIN	s	ADRENALIN	s
Kontrollen	2,2780 ± 0,2018 (n = 31)		0,3827 ± 0,0317 (n = 32)	
"Äther-Narkose"	2,1202 ± 0,2170 (n = 16)	n.s.	0,2911 ± 0,0132 (n = 16)	$p < 0,05$
1 x 125 R	1,2449 ± 0,2444 (n = 15)	$p < 0,0025$	0,2752 ± 0,0109 (n = 15)	$p < 0,01$
2 x 125 R	0,9017 ± 0,1122 (n = 9)	$p < 0,0005$	0,3237 ± 0,0137 (n = 10)	n.s.
3 x 125 R	0,7134 ± 0,1047 (n = 10)	$p < 0,0025$	0,2863 ± 0,0122 (n = 10)	n.s.
4 x 125 R	1,1043 ± 0,1164 (n = 10)	$p < 0,0025$	0,2496 ± 0,0175 (n = 10)	$p < 0,025$
5 x 125 R	1,5512 ± 0,2088 (n = 10)	$p < 0,05$	0,2649 ± 0,0225 (n = 10)	$p < 0,05$

Tab. 3 : Noradrenalin- und Adrenalin-Konzentrationen (ug/ g Feuchtgewicht) von Meerschweinchen-Herzen jeweils 30 min nach lokaler, im 24-Stunden-Intervall fraktionierter Bestrahlung mit 125 R.

	MONOAMINOXYDASE - AKTIVITÄT		
Kontrollen	4,6126 ± 0,1907	(n = 26)	
125 R	4,5533 ± 0,3501	(n = 20)	n.s.
250 R	4,6021 ± 0,4972	(n = 20)	n.s.
500 R	4,6042 ± 0,1539	(n = 18)	n.s.
1500 R	4,992 ± 0,5084	(n = 15)	n.s.
3000 R	4,8054 ± 0,3091	(n = 14)	n.s.

Tab. 4 : Aktivität der Monoaminooxidase (berechnet in Einheiten; 1 E = 1 uM 4- Hydroxychinolin/g Feuchtgewicht/h) unter Kontrollbedingungen und nach lokaler Bestrahlung.

IV DISKUSSION

A. Morphologische strahlenbedingte Veränderungen

In der folgenden Betrachtung über strahlenbedingte morphologische Veränderungen möchte ich meine Ausführungen auf Veränderungen der Herzmuskulatur, besonders aber auf Veränderungen der Mitochondrien, die im Herzmuskel, wie auch in anderen parenchymatösen Organen mit einem hohen oxidativen Stoffwechsel, besonders zahlreich zu finden sind, beschränken.
Lange Zeit galt der Herzmuskel als relativ strahlenresistent, da lichtmikroskopische Veränderungen erst nach Dosen um 10 000 R nachweisbar waren (29, 43, 44, 70).
Mit Hilfe neuerer ultrastruktureller Untersuchungen fand man bereits nach einer einmaligen Applikation von 3 000 R Veränderungen an den Herzmuskelkapillaren. Es zeigten sich Schlingenbildungen und Schwellungen des Kapillarendothels und somit eine Einengung des Gefäßlumens. Vakuolisierung in den Mitochondrien der Herzmuskelzellen traten erst ca. 26 Tage nach der Bestrahlung auf. Da diese Veränderungen erst relativ spät auftraten, nahm man an, daß die Herzmuskelveränderungen erst als Folge der Primärschäden, wie Kapillaränderungen und Gefäßverengung, infolge von Ernährungsstörungen und evtl. nachfolgender Nekrose eintraten.
Möllmann et al. (46) zeigten in ihren Untersuchungen, daß auch die Herzmuskelzellveränderungen zu den Primärschäden zu rechnen sind. Sie fanden ca. 2 Stunden nach ^{60}Co- Ganzkörperbestrahlung kleine bandförmige Nekrosen und ausgedehnte mitochondriale Veränderungen. Die glykogenhaltigen Zytogranula waren fast vollständig verschwunden. An den Gefäßen wiesen sie keinen Primäreffekt nach. An den Mitochondrien fanden sie Quellungen und Vakuolisierungen, Abbau der Cristae und Einrisse der Membranen.
Diese Schäden wurden auch von

anderen Autoren beschrieben und zwar in 2 verschiedenen Formen: Im ersten Fall waren die Mitochondrien vergrößert, optisch aufgehellt, elektronenmikroskopisch zeigte sich eine Auseinanderlagerung der Cristae bzw. der Tubuli (72, 74). Im anderen Fall zeigte sich eine Vakuolenbildung innerhalb der Mitochondrien (63, 64). Diese reversiblen Veränderungen wurden auf Permeabilitätsänderungen der Mitochondrienmembranen oder auf eine Schädigung der Enzyme des Energiestoffwechsels zurückgeführt.
Eine Schwellung der Mitochondrien ist sicherlich noch als reversibel zu bezeichnen, vakuolisierte Mitochondrien dagegen werden zerfallen und sind somit irreversibel geschädigt. Als weitere Ursache der Strahlenschädigung sind Störungen im Fettabbau, Änderungen der Zahl der Mitochondrien, Verlust der Anfärbbarkeit durch Inaktivierung der Enzyme der Atmungskette und durch intrazelluläre Umlagerungen - sie lagern sich dichter an den Kern - zu bezeichnen (1, 62, 63, 74). Khan (38) beschreibt in seinen elektronenmikroskopischen Untersuchungen an mit 1 008 rad bzw. 1 300 rad lokal bestrahlten Kaninchenherzen eine Vielzahl von Veränderungen der Herzmuskelzellen. 24 bzw. 48 Stunden nach Bestrahlung, also im Frühstadium, zeigten sich Fehlorganisationen der Myofibrillen und ein Auseinanderrücken der Glanzstreifen. Im Spätstadium, ca. 4 Monate nach Bestrahlung sah er Muskeldegenerationen, Muskelatrophie, die bis zur Myokardfibrose fortschritt.
Khan nennt mehrere Gründe für diese Veränderungen: Membranpermeabilitätsstörungen und K^+ - Verlust der Zellen als primäre Strahlenwirkung. Daraus resultiert eine Änderung der Mikrozirkulation, die eine gesteigerte Catecholaminfreisetzung zur Folge hat (37). In einer anschließenden Arbeit beschreibt Khan (39) die zeitliche Änderung der Mikrozirkulation. In der ersten Woche nach

der Bestrahlung traten Schwellung der Endothelzellen und eine daraus resultierende Erniedrigung der Gefäßpermeabilität auf. Später erfolgte eine Verdickung der Basalmembran, eine Verdrängung der Endothelzellen und eine verstärkte Phagozytose-Aktivität der Endothelzellen. In Anbetracht dieser neueren elektronenmikroskopischen Untersuchungen über Mikrozirkulation und mitochondriale Strukturänderungen, besonders zu erwähnen sind die Arbeiten von Khan, bin ich der Meinung, daß sich die alte Theorie von einer ausgeprägten Strahlenresistenz des Herzmuskels nicht mehr aufrechterhalten läßt.
Hierin begründet sich nun die Fragestellung meiner Arbeit, die sich in die Gesamtuntersuchungen von Prignitz et al. (53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61) einfügt, über die Frühreaktionen des Herzmuskels nach lokaler Bestrahlung, denn bei der heutigen Strahlentherapie wird das Myokard mit Dosen bis zu 7 000 R z.B. bei Bronchial-Ca belastet. Bei diesen Dosierungen wird zwangsläufig die Herzmuskelzelle und somit seine morphologischen Grundstrukturen verändert und geschädigt. Diese Veränderungen manifestieren sich in Größenzunahme des Herzens, besonders des linken Vorhofes, Schäden am Myokard und an den Herzklappen.

Als Zeichen einer funktionellen Veränderung wurden von anderen Autoren (8, 28, 68, 69) Sinustachykardien, Repolarisations- und Herzrhythmusstörungen beschrieben. Die oben erwähnten Veränderungen manifestieren sich als reversible bzw. irreversible Spätschäden.
Meine Aufgabe war es nun, im Frühstadium bereits die ersten strahlenbedingten Stoffwechseländerungen, wie z.B. Änderungen der Catecholaminsynthese oder auch im Abbau und somit in der Konzentration zu erfassen.

IV_B Strahlenbedingte Veränderungen der Catecholamine an anderen Organen

Bereits unter therapeutischen Dosen kommt es bei Ganzkörperbestrahlung zu einem meßbaren Anstieg der Adrenalin- und Noradrenalinkonzentrationen im Blut und Urin (6, 10, 23, 24).
Franzen et al. (23, 24) stellten in ihren Untersuchungen bei Ratten einen dosisabhängigen Anstieg von Dopamin, l-Noradrenalin und Adrenalin fest. Dieser Effekt war nach einer einmaligen Dosis von 400 - 800 R noch nach 21 Tagen deutlich fluoreszenzspectralphotometrisch nachzuweisen. Der Anstieg der biogenen Amine und die Entwicklung des Strahlensyndroms gingen zeitlich und graduell einander parallel.
Die blutdruckerhöhende Wirkung der Catecholamine wurde nach 1 000 R gesteigert. Bei einer Dosiserhöhung auf 2 000 R stieg die blutdruckerhöhende Wirkung nicht mehr an, sondern fiel sogar unter die Norm ab.(Cession - Fossion, 10).
Auch an Organen wurde in verschiedenen Tierexperimenten eine Änderung der Catecholaminkonzentrationen und der Monoaminooxidase-Aktivitäten ermittelt. Cession-Fossion (9) berichtet von einer Erhöhung der Adrenalinkonzentrationen nach Dosen von 10 000 R bis 40 000 R in der Nebenniere. Im Gegensatz zu diesem Ergebnis stehen die Untersuchungen von Kulinsky und Semeonow (41), so wie von Franzen (23) und Braun (6), die einen eindeutigen Abfall beider biogenen Amine in der Nebenniere fanden, allerdings bei niedrigeren Dosierungen als sie von Cession-Fossion appliziert wurden. Braun berichtet sogar von einer völligen Entleerung bei 1 600 R, 3 - 4 Tage nach der Bestrahlung. Deanović et al. (19) gingen in ihren Untersuchungen der Nebennieren noch einen Schritt weiter. Sie isolierten die Speichergranula aus chromaffinen Nebennierenmarkzellen von Rindernebennieren. Einen Zusammenhang sahen sie zwischen der Höhe der Dosierung und

der Höhe der Konzentration der freigesetzten Amine : je höher die Strahlendosis, desto mehr freigesetzte Catecholamine konnten nachgewiesen werden. Diese erhöhte Freisetzung erklärten sie mit der Wirkung der Strahlen auf die Membranpermeabilität, die folglich vergrößert werden muß. Dieser Konzentrationsabfall im Gewebe begann kurz nach der Bestrahlung und erreichte seinen niedrigsten Wert nach 24 Stunden. Erst nach ca. 72 Stunden begann er sich wieder zu normalisieren (41).

Nach Gaben von 850 R Ganzkörperbestrahlung wurde eine markante Reduktion der Gewebscatecholamine bei Ratten verzeichnet.

Bei den Untersuchungen von Leber und Milz waren keine signifikanten Abweichungen vom Normwert zu vermerken. Die Milzwerte zeigten einen geringen, statistisch aber nicht zu belegenden Anstieg der Noradrenalin-Konzentration, die sich aber nach 48 Stunden wieder normalisierten (41).

Nach lokaler Bestrahlung des Kopfes mit 4 000 R zeigte sich nach 7 Tagen ein starker Konzentrationsabfall der Catecholamine in den Speicheldrüsen, histochemische Veränderungen konnten allerdings nicht nachgewiesen werden (Dahlström 18).

Die unterschiedlichsten Aussagen über nachgewiesene Konzentrationsänderungen gibt es bei Untersuchungen am Gehirn.
Pausescu et al. (50) berichten von einem Anstieg der Dopa-, Dopamin-, Adrenalin- und besonders der Noradrenalinkonzentrationen 24 Stunden nach Bestrahlung mit 400 R im Gehirn von Kaninchen, während Varagić (71) von einer signifikanten Entleerung der Depots im Gehirn spricht. Allerdings waren die Werte der einzelnen Hirnregionen unterschiedlich. Die Noradrenalindepots des Hypothalamus erwiesen sich

strahlenresistenter als die der übrigen Hirnanteile (41). Zu ganz anderen Ergebnissen kamen Kulinsky und Semeonow bei ihren Untersuchungen an Halbaffen. Die Noradrenalingehalte in Nucleus caudatus, Pons und Mittelhirn stiegen nach 4 - 12 Stunden an, kamen zurück zur Norm nach 24 - 48 Stunden und zeigten einen 2. Gipfel nach 72 Stunden. Fluoreszenzmikroskopisch konnten am Gehirn keine Gewebsschäden nachgewiesen werden (35).
Makroskopisch konnte 72 Stunden nach der Bestrahlung eine Lymphknotenverminderung festgestellt werden.

Auch bei der Monoaminooxidase-Aktivität wurden an verschiedenen Organen Änderungen beschrieben. Eine Abnahme der MAO - Aktivität in der Leber stellte man am 3. Tage nach Bestrahlung fest, während die Aktivität der Milz und des Gehirns biochemisch keine Änderungen zeigten (5, 67). Histochemisch dagegen konnte ein Strahlenschaden nachgewiesen werden (18).
Gegensätzlich dazu stehen die Untersuchungsergebnisse von Catravas et al. (7), die die MAO - Aktivitäten in einzelnen Gehirnregionen bestimmten. Die ermittelten Werte für Cortex, Cerebellum und Hippocampus lagen eindeutig unter der Norm. Auch wurde eine Aktivierung der Dopa-carboxylase festgestellt (50).

Ein dosisabhängiger Anstieg wurde bei Fischen in der Leber, Milz, Herz, Gehirn und Retina sofort nach der Bestrahlung gefunden. Erst am 3. Tage nach Bestrahlung mit 2 000 R kam es zu einer Abnahme der MAO - Aktivität (5). Dieses Ergebnis weist auf eine speziesabhängige MAO - Aktivitätsänderung hin.
Wie bereits erwähnt, konnten wir im Herzmuskelgewebe des Meerschweinchens nach Bestrahlung keine MAO - Aktivitätsänderung feststellen (60).

IV_C Diskussion der eigenen Befunde

Wie in Abschnitt III beschrieben, kommt es bereits bei einer Oberflächendosis von 250 R zu einer starken Reduzierung der Noradrenalinkonzentration im Herzmuskelgewebe auf ca. 50 % des Ausgangswertes. Diese eindeutige Reduzierung des Noradrenalinghaltes erfolgt bereits im Bereich therapeutischer Strahlendosen. Dagegen konnte eine signifikante Erniedrigung der Adrenalinkonzentrationen im Gewebe nicht nachgewiesen werden. Bei Blut- und Urinuntersuchungen nach Ganzkörperbestrahlung mit subletalen Dosen fanden andere Autoren (6, 10, 23, 24) eine Erhöhung von Adrenalin und Noradrenalin. Diese vermehrte Freisetzung von Catecholaminen ist folglich auf eine Reduzierung des Adrenalin- und Noradrenalingehaltes des Nebennierenmarkes zurückzuführen (19, 20, 27). Da nun aber der Noradrenalinwert relativ stärker erhöht war, kann sich dieser Entleerungsvorgang nicht allein auf das Nebennierenmark beschränken. Es müssen also auch andere Noradrenalin enthaltende Systeme durch die Strahlen zur Freisetzung dieses biogenen Amins veranlaßt werden. Da die adrenergen sympathischen Nervenfasern, besonders die Paraganglien des Sympathikus mit den Speicherorten, den Speichergranula, reich an Noradrenalin sind, werden auch hier die Strahlen für eine überschießende Ausschüttung sorgen.

In der Literatur findet man unterschiedliche Angaben über das Verhalten der Noradrenalinkonzentrationen am Herzmuskel nach Ganzkörperbestrahlung. Nach Cession-Fossion (9) bleibt der Konzentrationswert 80 min nach lokaler Strahlenapplikation von Dosen bis zu 40 krd konstant.
Auch eine anschließend durchgeführte fraktionierte Bestrahlung änderte den Konzentrationswert nicht. Kulinsky, (41)

der Halbaffen mit einer Oberflächendosis von 666 R bestrahlte, findet ebenfalls keinen Noradrenalinabfall im Herzmuskel. Ebenfalls keinen Abfall der Konzentration beschreibt Johnsson et al. (35).
Auffällig bei diesen genannten Untersuchungen ist allerdings, daß die von den Autoren angegebenen Kontroll- bzw. Ausgangswerte nur etwa 25 - 30 % der sonst in der Literatur angegebenen Werte betragen.
Variagić et al. (71) haben 1970 in ihrer Arbeit mit der Methode der papierchromatographischen Trennung der Catecholamine eine deutliche Entleerung der Noradrenalin- und Adrenalin speichernden Granula in den Vorhöfen von Kaninchen und Ratten bei einer Ganzkörperbestrahlung mit 850 R nach 24 Stunden nachgewiesen.

Um nun die eigenen Ergebnisse, eine starke Erniedrigung des Noradrenalingehaltes neben einer statistisch nicht zu belegenden Änderung der Adrenalinkonzentration zu interpretieren, bieten sich theoretisch folgende Mechanismen an:

1. Eine vermehrte Abgabe und Freisetzung durch die sympathischen Nervenendigungen

2. Eine Beeinträchtigung der Speicherfähigkeit der Granula

3. Eine verminderte Syntheserate

4. Ein vermehrter Abbau der Catecholamine durch eine Aktivitätssteigerung der Monoaminooxidase und der Catechol-o-methyl-Transferase.

Zu Punkt 1 : Wie bereits erwähnt und auch durch andere Autoren bestätigt (26, 71), führt eine lokale Bestrahlung

des Herzmuskels zu einer Reizung der sympathischen adrenergen Nervenfasern und somit zu einer Entleerung der spezifischen Speichergranula der postganlionären Nervenendigungen.

Zu Punkt 2 : Wie Prignitz et al. (57) nachweisen konnten, fällt der Magnesiumgehalt des Herzmuskelgewebes als Bestrahlungsfolge signifikant ab. Gleichzeitig kommt es zu einer Reduzierung des ATP - Gehaltes (58). Da nun der Speichervorgang in den spezifischen Granula durch einen aktiven Mg^{++}- ATP - abhängigen Transportmechanismus aufrecht erhalten wird, muß dieser Vorgang zwangsläufig bereits nach heute üblichen therapeutischen Dosen gestört sein.

Zu Punkt 3 : Untersuchungen mit ^{14}C - markiertem Tyrosin und Methionin von Mc Goodall et al. (26) konnten deutlich machen, daß die Biosynthese von Adrenalin und Noradrenalin unter der Bestrahlung nicht beeinträchtigt ist.

Zu Punkt 4 : Nach meinen eigenen Untersuchungen bleibt die Aktivität der MAO im Herzmuskelgewebe nach Bestrahlung im Dosisbereich von 250 - 6 000 R Oberflächendosis unbeeinflußt (60). Zu dem gleichen Ergebnis kommen Borges und Drujan (5) in ihrer Arbeit "Über die Wirkung der Gammastrahlen auf die MAO - Aktivität", die nach Bestrahlung mit einer Dosis von 2 000 R keinerlei Veränderungen im Nieren-, Gehirn- und Herzmuskelgewebe nachweisen konnten.

Krakoff, Buccino und Spann et al. (40) fanden bei einer experimentell erzeugten Herzinsuffizienz eine Aktivitätsverminderung der MAO mit gleichzeitiger Aktivitätserhöhung der COMT. Die Gesamtaktivität war deutlich erhöht. Die gleichzeitig gemessene Konzentrationsverminderung des Noradrenalins führen die Autoren allerdings nicht auf die Änderung der Enzymaktivitäten von MAO und COMT zurück.

Sie erklären die Ursache der Konzentrationsverminderung des Noradrenalins bei experimentell erzeugter Herzinsuffizienz mit einer Reduktion der Syntheserate und einer gleichzeitigen Verminderung der Speicherfähigkeit. Die soeben genannte Deutung trifft sicherlich auch auf die von mir untersuchten strahlenbedingten Veränderungen des Catecholamingehaltes des Herzmuskelgewebes zu, denn die durch Bestrahlung erzeugten Veränderungen am Herzmuskel sind mit einer experimentell erzeugten Herzinsuffizienz zu vergleichen. Die oben genannten strahlenbedingten Änderungen der physiologischen und morphologischen Reaktionen des Herzmuskels weisen auf eine Herzinsuffizienz hin.

V ZUSAMMENFASSUNG

Nach lokaler Bestrahlung mit Dosierungen von 250 R bis 6 000 R OD (Herddosis = 50 % der Oberflächendosis) wurden die Konzentrationen der Catecholamine Noradrenalin und Adrenalin, sowie die Aktivität der Monoaminooxidase im Myocard des Meerschweinchens bestimmt.
Bereits nach 250 R OD zeigte sich eine deutliche Reduzierung der Noradrenalin-Konzentrationen, die bereits 15 min nach Bestrahlung nachweisbar war. Erst nach ca. 72 Stdn. kehrten die Noradrenalin-Konzentrationen des Herzmuskels zum Ausgangswert zurück.
Zu einer weiteren Reduzierung führte eine Bestrahlung im 24 Stunden - Intervall mit einer Oberflächendosis von 250 R.
Bei den Adrenalin-Konzentrationen zeigte sich, außer einer narkosebedingten Konzentrationsverminderung, keine signifikante Erniedrigung der Ausgangswerte.
Eine Änderung der Monoaminooxidase - Aktivitäten konnte nicht nachgewiesen werden.
Die beschriebenen Reduzierungen der Noradrenalin-Konzentrationen nach Bestrahlung mit heute üblichen Oberflächendosen beruhen:

1. auf einer vermehrten Abgabe und Freisetzung durch die sympathischen Nervenendigungen
2. auf einer Beeinträchtigung der Speicherfähigkeit der spezifischen Granula, bedingt durch eine Hemmung des aktiven Transportmechanismus, aber auch,
3. auf nachweisbaren degenerativen morphologischen Schädigungen der adrenergen Nervenendigungen (38, 39) und auf strahlenbedingten Änderungen des Elektrolythaushaltes und des Stoffwechsel (21, 51, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 61, 65).

L I T E R A T U R

(1) Altmann H.W.
Allgmeine morphologische Pathologie des Cytoplasmas. Die Pathobiosen.
In : Handbuch allgem. Pathol. II, S. 419

(2) Anton A.H. and D.F. Sayre
A study of factors affecting the aluminum oxidetrihydroxyindole procedure for the analysis of catecholamines
J. Pharmacol. 138 (1962) 360-375

(3) Bertler A., A. Carlsson, E. Rosengren
A method for the fluorimetric determination of adrenaline and noradrenaline in tissues.
Acta physiol. scand. 44 (1958) 273-292

(4) Beyer H.
Lehrbuch der organischen Chemie
17. Auflage S. Hirzel - Verlag Stuttgart 1973

(5) Borges J.M.D., B.D. Drujan
The effect of gamma-irradiation upon monoamine oxidase activity.
Radiat. Res. 45 (1971) 589-597

(6) Braun H., J.K. Kuschke
Die Katecholaminausscheidung der Ratte nach Röntgenbestrahlung.
Fortschr. Röntgenstr. 94 (1961) 827-829

(7) Catravas G.N., C.G. McHale
Radiation - induced changes in the activity of brain enzymes involves in neurotransmitter metabolism.
Radiat. Res. 58 (1974) 462-469

(8) Catterall M.
The effect of radiation upon the heart
Brit J. Radiol. 33 (1960) 159

(9) Cession - Fossion A., M.L. Beaumariage.
Teneur en catécholamines du myocarde et des glandes surrénales du rat après irradiation aux rayons X.
Int. J. Radiat. Biol. 10 (1966) 277-282

(10) Cession - Fossion A., M. Lemaire.
Catécholamines urinaires du rat irradié in toto à dose lethale.
C.R. Soc. Biol. (Paris) 165 (1971), 1448-1451

(11) Chidsey C.A., E. Braunwald, A.G. Morrow.
Catecholamine excretion and cardiac stores of norepinephrine in congestive heart failure.
Amer. J. Med. 39 (1965) 442-451

(12) Chidsey C.A., E. Braunwald, A.G. Morrow, D.T. Mason.
Myocardial norepinephrine concentration in man. Effects of reserpine and of congestive heart failure.
New Engl. J. Med. 269 (1963) 653-658.

(13) Chidsey C.A., D.C. Harrison, E. Braunwald.
Augmentation of the plasma nor-epinephrine response to exercise in patients with congestive heart failure.
New Engl. J. Med. 267 (1962) 650-654

(14) Chidsey C.A., G.A. Kaiser , E.H. Sonnenblick, J.F. Spann, E. Braunwald.
Cardiac norepinephrine stores in experimental heart failure in the dog.
J. clin. Invest. 43 (1964) 2368-2393

(15) Chidsey C.A., A.G. Morrow
Analysis of sympathetic activity and cardiac norepinephrine stores in congestive heart failure.
Clin. Res. (1964) 178

(16) Crout J.R.
Effect of inhibiting both catechol-o-methyl-transferase and monoamine oxidase on cardiovascular response to norepinephrine.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 108 (1961) 482-484

(17) Crout J.R., C.C. Crevelling, S. Udenfriend.
Norepinephrine metabolism in rat brain and heart.
J. Pharmacol. exp. Ther. 132 (1961) 269-277

(18) Dahlström A., J. Haggendal. B. Rosengran.
The effect of Roentgen irradiation on monoamine containing neurons in the rat brain.
Acta radiol. Ther. Phys. Biol. 12 (1973) 191-200

(19) Deanović Z., T.S. Veninga.
Radiation-induced release of catecholamines from perfused-bovineadrenal gland.
Acta radiol. Ther. Phys. Biol. 8 (1969) 215-220

(20) Deanović Z., T.S. Veninga.
Effect of X-irradiation on the release of catecholamines from isolated adrenal medullary granules.
Atomkernenergie 14 (1969)231-234

(21) Doyle A.E.
Endogeneous - catecholamine content of cardiac muscle in sodium-loaded and sodium-depleted rats.
Lancet I (1968) 1399-1400

(22) Drujan B.D., J.M. Borges.
Anwendung der Fluorimetrie zur Bestimmung der Aktivität der Monoaminooxidase.
Fresenius Z. Anal. Chem. 243 (1968) 662-670

(23) Franzen F., H. Gross, G. Friedrich.
Biogene Amine in Urin und Blut von Ratten nach subletaler Ganzkörperbestrahlung.
2. Mitt.: Normabweichendes Auftreten körpereigener Amine in den ersten Stunden nach Strahlenbelastung.
Strahlentherapie 122 (1963) 591-594

(24) Franzen F., H. Gross, G. Thielicke.
Biogene Amine in Urin und Blut von Ratten nach subletaler Ganzkörperbestrahlung.
Strahlentherapie 120 (1963) 598-610

(25) Ganong W.F.
Medizinische Physiologie.
2. Auflage Springer - Verlag 1972

(26) Goodall McC.
Effect of neutron and gamma radiation on adrenaline and noradrenaline release in the human.
Hlth. Phys. 14 (1968) 199-203

(27) Goodall McC, M. Long.
Effect of whole-body X-irradiation on the adrenal medulla and the hormones adrenaline and noradrenaline.
Am. J. Physiol. 197 (1959) 1265-1270

(28) Graeve K.
Rhythmusstörungen des Herzens durch therapeutische Röntgenbestrahlung.
Strahlentherapie 92 (1953) 444

(29) Hartman F.W., A. Bollinger, H.P. Doub and F.J. Smith.
Heart lesions produced by the deep X - Ray. An experimental and clinical study.
Bull. Johns Hopkins Hosp. 41 (1927) 36

(30) Heinzler J.
Grundriß der physiologischen Chemie Medizin von heute.
(Tropon) 1968 2. Teil

(31) Hochrein H., H. Braun, M. Reinert, B. Kriegsmann.
Die Wirkung ionisierender Strahlen auf das Blutvolumen und den Elektrolytstoffwechsel des Herz- und Skelettmuskels der Ratte.
Strahlentherapie 120 (1963) 587

(32) Hollemann - Wiberg.
Lehrbuch der anorganischen Chemie.
Walter de Gruyter & Co. Berlin 1971

(33) Honjo T., G. Engelhardt.
Wirkung des 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-5-propyl-thiazolo (5,4,-c) pyridin, einer blutdrucksenkenden und sedierenden Substanz, auf die Noradrenalin-vorräte im Herzen von Meerschweinchen.
Arzneimittelforschung 20 (1970) 845-850

(34) Jacobowitz, D. Cooper.
Histochemical and chemical studies of the localisation of adrenergic and cholinergic nerves in normal and denervated cat hearts.
Federation Proc. 25 (1966) 383

(35) Johnsson J.E., Ch. Owmon, N.O. Sjöberg.
Tissue content of noradrenaline and 5-hydroxytryptamine in the rat after ionizing radiation.
Int. J. Radiat. Biol. 18 (1970) 311-316

(36) Karlson P.
Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler.
8. Auflage , Thieme - Verlag Stuttgart 1972

(37) Khan M.Y.
Radiation-induced cardiomyopathy in rabbits.
An ultrastructural study.
Radiat. Res. 47 (1971) 268

(38) Khan M.Y.
Radiation-induced cardiomyopathy.
I. An electron microscopic study of cardiac muscle cells.
Amer. J. Path. 73 (1973) 131

(39) Khan M.Y. and M. Ohanian.
Radiation-induced cardiomyopathy.
II. An electron microscopic study of myocardial microvasculature.
Amer. J. Path. (1974) 125

(40) Krakoff L.R., R.A. Buccino, J.F. Spann jr., J. de Champlain.
Cardiac catechol-o-methyl-transferase and monoamine oxidase in congestive heart failure.
Amer. J. Physiol. 215 (1968) 549-552

(41) Kulinsky V. I., L.F. Semenov.
Catecholamine contents in monkey tissues soon after gamma-irradiation.
Radiobiologiya 5 (1965) 494-500 (russian)

(42) Lauber K.
Eine vereinfachte Methode zur Bestimmung von Adrenalin und Noradrenalin im Harn.
Zeitschrift : Klinische Chemie 2. Jahrgang 1964
Heft 3, 76-79

(43) Leach J.E. and K. Sugiura.
The effect of high voltage roentgen rays on the heart of adult rats.
Am. J. Roentgenol. 45 (1941) 414

(44) Leach J.E. and K. Sugiura.
Late effect on high voltage roentgen rays on the heart of adult rats.
Am. J. Roentgenol. 48 (1942) 81

(45) Levitt M., Pool P.E., J.W. Covell, J. Gibb, E. Braunwald.
Reduction of cardiac tyrosine hydroxylase activity in experimental congestive heart failure. Its role in the depletion of cardiac norepinephrin stores.
Circulat. Res. 20 (1967) 349-353

(46) Möllmann H., S. Decker, H. Alfers und J. Reisch.
Ultrastrukturelle Veränderungen am Kaninchenherzen nach kurzzeitiger hochdosierter ^{60}Co - Ganzkörperbestrahlung.
Strahlentherapie 141 (1971) 451

(47) Muscholl E.
Die Konzentration von Noradrenalin und Adrenalin in den einzelnen Abschnitten des Herzens.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 237 (1959) 352-364

(48) Mutschler E.
Arzneimittelwirkungen 1. Auflage.
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH
Stuttgart 1970

(49) Napolitano, L.M. Willmann, V.L. Hanlon.
Intrinsic innervation of the heart.
Am. J. Physiol. 208 : (1965) 455

(50) Pausescu E., R. Chirvasie, T. Teodosiu, R. Lugojan, M. Muntiu.
Early effects of ^{60}Co gamma-irradiation on cerebral catecholamines, serotonin and related compounds.
Strahlentherapie 145 (1973) 76-82

(51) Philippu A., H.J. Schümann.
Der Einfluß von Calcium auf die Brenzkatechinfreisetzung.
Experientia (Basel) 18 (1962) 138-140

(52) Pool P.E., J.W. Covell, M. Levitt, J. Gibb, E. Braunwald.
Reduction of cardiac tyrosine hydroxylase activity in experimental heart failure. Its role in the depletion of cardiac norepinephrine stores.
Circulat. Res. 20 (1967) 349-353

(53) Prignitz R.
Der Einfluß von Adrenalin auf das Verhalten des zellulären Kalziums während der K-Depolarisation des Herzmuskels von Meerschweinchen.
Experientia (Basel) 24 (1968) 913

(54) Prignitz R., U. Müller und G. Hoffmeister
Über die Bestimmung des Extrazellulärraumes mit ^{51}Cr- EDTA an der Vorhofmuskulatur des Meerschweinchens.
Experientia (Basel) 29 (1973) 431

(55) Prignitz R. und G. Hoffmeister.
Untersuchungen über den Einfluß von Röntgenstrahlen auf Elektrolytverschiebungen und Stoffwechsel des Herzmuskels.
I. Strahlenbedingte Calciumveränderungen am isolierten Meerschweinchenvorhof.
Strahlentherapie 145 (1973) 207

(56) Prignitz R. U. Müller und G. Hoffmeister.
II. Strahlenbedingte Veränderungen der Kalium- und Natriumkonzentrationen am isolierten Meerschweinchenvorhof.
Strahlentherapie 145 (1973) 427

(57) Prignitz R. und G. Hoffmeister.
III. Strahlenbedingte Veränderungen der Magnesiumkonzentration am isolierten Meerschweinchenvorhof.
Strahlentherapie 146 (1973) 693

(58) Prignitz R., M. Köhler und G. Hoffmeister.
IV. Strahlenbedingte Veränderungen des Gehaltes einiger energiereicher Phosphatverbindungen.
Strahlentherapie 148 (1974) 645

(59) Prignitz R., N. Hoffmeister und G. Hoffmeister.
V. Strahlenbedingte Veränderungen von Enzymaktivitäten und Metaboliten der Glykolyse.
Strahlentherapie 149 (1975) 621

(60) Prignitz R., B. Saurbier und G. Hoffmeister.
VI. Strahlenbedingte Veränderungen des Catecholamingehaltes.
Strahlentherapie 151 (1976) 53-60 (Nr. 1)

(61) Prignitz R., D. Fröhlich und G. Hoffmeister.
VII. Strahlenbedingte Hemmung einer Na^+ und K^+- aktivierbaren mikrosomalen Transport-ATPase.
Strahlentherapie (im Druck)

(62) Scherer E., D. Ringleb.
Beobachtungen an den Mitochondrien der Mäuseascites-Tumorzellen unter der Einwirkung von Röntgenstrahlen.
Strahlentherapie 90 (1953) 34

(63) Scherer E., K.O. Wichmann.
Beobachtungen über den Ablauf der Strahlenreaktion im Milzgewebe der Maus bei Anwendung der Phasenkontrastmikroskopie.
Strahlentherapie 95 (1954) 195

(64) Scherer E., W. Vogell.
Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Strahlenwirkung auf Leber, Milz und Niere.
Strahlentherapie 106 (1958) 202

(65) Schümann H.J., A. Philippu.
Zum Mechanismus der durch Calcium und Magnesium verursachten Freisetzung der Nebennierenmarkhormone.
Naunyn-Schmiedebergs's Arch. exp. Path. Pharmak. 244 (1963) 466-476

(66) Spann jr., F.J., C.A. Chidsey, P.E. Pool, E. Braunwald.
Mechanism of norepinephrine depletion in experimental heart failure produced by aortic constriction in the Guinea pig.
Circulat. Res. 17 (1965) 312-321

(67) Strubelt O.
Die Wirkung ionisierender Strahlen auf die Monoaminooxidaseaktivität in Leber und Gehirn weißer Mäuse.
Strahlentherapie 124 (1964) 570-572

(68) Takaoka A., H. Kaneda, M. Urano and S. Kikkawa.
An electrocardiographic study of cardiac damage secondary to radiotherapy of malignant intrathoracic tumors.
Radiol. clin. biol. 37 (1968) 1

(69) Takaoka A.
Electrocardiographic study of cardiac damage following irradiation of canine hearts.
Radiol. clin. biol. 38 (1969) 182

(70) Vaeth J.M., L.Z. Feigenbaum, M.D. Merrill.
Effects of intensive radiation on the human heart.
Radiology 76 (1961) 755

(71) Varagić, V., S. Stepanivić, N. Svećenski, S. Hajduković.
The effect of X - irradiation on the amount of catecholamines in heart atria and hypothalamus of the rabbit, and in brain and heart of the rat.
Int. J. Radiat. Biol. 12 (1967) 113-119

(72) Vogel J.H.K., D. Jacobowitz, Ch.A. Chidsey.
Distribution of norepinephrine in the failing bovine heart.
Circulat. Res. 24 (1969) 71-84

(73) Wohlfarth-Bottermann K.E.
Cytologische Studien.
V. Feinstrukturveränderungen des Cytoplasmas und der Mitochondrien von Paramaecium nach Einwirkung letaler Temperaturen und Röntgendosen.
Protoplasma 50 (1959) 82

(74) Wohlfarht-Bottermann K.E., L. Schneider.
Strahlenwirkungen an Mitochondrien.
Strahlentherapie 116 (1961) 25

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. F. Heß für die freundliche Erstellung des Themas und denjenigen Mitarbeitern der Universitäts - Strahlenklinik Marburg, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Besonderer Dank gilt vor allem Herrn Dr. med. habil. R. Prignitz für wissenschaftlichen Rat und Unterstützung, sowie Frau G. Hoffmeister, die mir bei Bestrahlung und labortechnischen Arbeiten immer eine große Hilfe war.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren :

Amon, Aziz, Baltzer, Bode, Braasch, Buchholz, Daume, Dennhardt, Dittrich, Dombrowski, Egbring, Eißner, Eschenbach, Exner, Friedrich, Fruhstorfer, Gallwitz, Ganz, Gerdes, Geus, Golenhofen, Graul, Grundner, Habermehl, Haberich, Hamelmann, Hardewig, Havemann, Heene, Hensel, Hess, Hildebrandt, Hilgermann, Hort, Huch, Ihm, Joseph, Kaffarnik, Kalbfleisch, Karlson, Kessler, Klein, Kleinsasser, Knauff, Koecke, Kohlhage, Koransky, Knoll, Kuni, Lange, Lauer, Lehmann, Ludwig, Lütcke, Mannheim, Maroske, Martini, Massarrat, Neurath, Niemeyer, Oepen,H., Oepen,I., Petry, Pohlen, Portig, Pots, Priebe, Richter, Rodeck, Schachtschabel, Schaumlöffel, Schiff, Schleyer, Schmitz-Moormann, Schneider, Schulte-Hermann, Seifart, Siegert, Siegrist, Slenczka, Sodomann, Stäcker, Straub, Stutte, Weber, Welge-Lüssen, Wendt, Wesemann, Wiegandt, Willenbockel.

LEBENSLAUF

Geboren	:	Am 13. 6.1946 als Sohn des Oberregierungsrates Dr. phil. habil. Bruno Saurbier und dessen Ehefrau in Sondershausen/Thüringen.
Schulzeit	:	Einschulung Ostern 1952 in die Volksschule, von der ich auf eine Realschule überwechselte.
Berufsausbildung	:	1962 begann ich mit meiner Berufsausbildung zum Textilchemieingenieur.
Abitur	:	Nach Beendigung des praktischen Teiles der Ausbildung zum Textilchemieingenieur wechselte ich 1966 zum Abendgymnasium für Berufstätige in Kassel über, um im Jahre 1970 das Abitur abzulegen.
2. Berufsausbildung	:	Um die Wartezeit auf einen Studienplatz in Medizin zu überbrücken, erlernte ich in einer 2 jährigen Ausbildung, in der Zeit von 1970 - 1972, den Beruf des Apothekerassistenten.
Studium	:	Zum Wintersemester 1972/73 begann ich mein Studium der Medizin an der Philipps-Universität Marburg. Nach 4 Semestern, im Sommer 1974, bestand ich die Ärztliche Vorprüfung. Nach weiteren 3 Semestern absolvierte ich den 1. Teil der Ärztlichen Prüfung. Nach Beendigung des praktischen Jahres werde ich voraussichtlich mein Studium im Jahre 1978 beenden.